



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**DEMODECOSE CANINA – ASPECTOS DA SUA ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

TIAGO EVARISTO BORGES MOTA

**CONSTITUIÇÃO DO JURI**

Doutor José Augusto Farraia e Silva Meireles

Doutor Luís Manuel Madeira de Carvalho

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Doutor Luiz Henrique de Araújo Machado

**ORIENTADOR**

Doutor Luiz Henrique de Araújo  
Machado

**CO-ORIENTADOR**

Doutor Luís Manuel Madeira de  
Carvalho

2010

LISBOA

---



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**DEMODECOSE CANINA – ASPECTOS DA SUA ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

TIAGO EVARISTO BORGES MOTA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor José Augusto Farraia e Silva Meireles

Doutor Luís Manuel Madeira de Carvalho

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Doutor Luiz Henrique de Araújo Machado

ORIENTADOR

Doutor Luiz Henrique de Araújo  
Machado

CO-ORIENTADOR

Doutor Luís Manuel Madeira de  
Carvalho

2010

LISBOA

---

## **Agradecimentos**

À minha família, em particular aos meus pais e aos amigos que me acompanharam e acarinharam ao longo de todos estes anos de vida académica.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Luís Carvalho pela sabedoria, bom senso e boa disposição que norteou a supervisão desta dissertação.

Ao meu orientador, Professor Doutor Luiz Henrique e à equipa de médicos veterinários do Hospital Veterinário da FMVZ/UNESP, nomeadamente ao Dr. Paulo Jark, Dra. Josyanne Oshika, Dra. Nilciene Galli e Dr. Jorge Conti, por todos os ensinamentos e pelo espírito de camaradagem e entreaajuda demonstrado ao longo do estágio.

Ao corpo clínico da LPDA, em particular à Dra. Teresa Landeiro e aos seus colaboradores por proporcionarem as primeiras aprendizagens no âmbito da clínica de pequenos animais.

Ao Dr. Hugo Pissarra, à Professora Doutora Berta Braz e ao Professor Doutor José Meireles pela especial colaboração na preparação e elaboração deste trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca da FMV/UTL, por toda a colaboração e assistência disponibilizada durante a pesquisa desta dissertação.

A todos os animais, envolvidos directa ou indirectamente na realização deste trabalho.



## DEMODECOSE CANINA – ASPECTOS DA SUA ABORDAGEM TERAPÊUTICA

### Resumo

A Demodecose Canina (DC) é uma dermatose parasitária inflamatória, resultante da proliferação anormal de ácaros *Demodex canis* nos folículos pilosos e glândulas sebáceas, associada a uma desregulação na resposta imunitária, que acomete frequentemente canídeos em idade juvenil. No cão, foram recentemente identificadas novas espécies de *Demodex* sp. (*Demodex cornei* e *Demodex injai*), todavia a sua patogenicidade e o seu grau de envolvimento no desenrolar desta doença, ainda está por determinar. Esta doença pode também afectar animais em idade adulta, estando nesse caso geralmente associada à co-existência de outras doenças sistémicas ou resultar da instituição de terapêuticas e/ou outros factores imunossupressores. Clinicamente a DC, é caracterizada por lesões de alopecia, eritema, hiperpigmentação, prurido variável, por vezes agravados com pápulas ou pústulas. Consoante a extensão das lesões, consideram-se duas entidades clínicas distintas, a Demodecose Localizada (DL) e a Demodecose Generalizada (DG). Enquanto a DL com uma evolução geralmente benigna, é na maioria dos casos auto-limitante, não necessitando portanto de tratamento específico, a DG por seu turno, requer invariavelmente a implementação de uma terapêutica acaricida, associada por vezes a antibioterapia.

Nos últimos anos, face ao aparecimento de novas moléculas acaricidas tais como, o amitraz ou as lactonas macrocíclicas sistémicas, o prognóstico desta doença melhorou de forma significativa. Embora durante muito tempo, o amitraz tenha sido a única molécula autorizada para o tratamento da DC, devido à natureza prolongada e fastidiosa deste tratamento e ao aparecimento de casos refractários ao amitraz, as lactonas macrocíclicas, em particular a ivermectina, têm sido cada vez mais utilizadas em regime *extra-label* no tratamento desta doença. A ivermectina, embora não esteja autorizada para o tratamento da DC, tem sido empregue de forma eficaz no tratamento da DG canina, quando administrada no intervalo posológico, 300-600µg/kg/SID. O único inconveniente, prende-se com o facto de, algumas raças apresentarem uma “sensibilidade” aumentada para os efeitos neurotóxicos da ivermectina, razão pela qual a sua utilização nesses casos, deverá ser feita com extrema precaução. Cabe ainda referir que, como a interrupção precoce do tratamento, contribui directamente para o insucesso terapêutico e para o aparecimento de recidivas, é fundamental ao longo do tratamento, monitorizar com regularidade a resposta do animal à terapêutica e acompanhá-lo atentamente nos doze meses subsequentes à interrupção do tratamento.

**Palavras-chave:** *Demodex*; Demodecose; cães; ivermectina; terapêutica

## CANINE DEMODICOSIS – ASPECTS OF ITS THERAPEUTIC APPROACH

### Abstract

Canine Demodicosis is an inflammatory parasitic dermatosis, resulting from the abnormal proliferation of *Demodex canis* mites in hair follicles and sebaceous glands, associated with a disruption in the immune response, which often affects youth dogs. There were recently identified new species of *Demodex* sp. in the dog, (*Demodex cornei* and *Demodex injai*), although their pathogenicity and degree of involvement in the course of this disease is yet to be determined. This disease also affects adult animals, being in such cases related to the co-existence of other systemic diseases or to some immunosuppressive factor/therapeutic. Clinically, canine demodicosis is characterized by lesions of alopecia, erythema, hyperpigmentation, variable pruritus, sometimes exacerbated by papules or pustules. Depending on the extent of the injuries, two types of demodicosis are generally recognized: localized and generalized. Whilst the localized form has a generally benign course, and in most cases resolves spontaneously, therefore not needing special treatment, the generalized form, invariably requires the implementation of an acaricide treatment, sometimes associated with antibiotic therapy.

In recent years, given the emergence of new acaricide molecules such as amitraz or macrocyclic lactones, the disease's prognosis has improved significantly. For decades, amitraz was the only molecule approved for the treatment of canine demodicosis. Although, because of its long and tedious treatment, and in response to the appearance of refractory cases to amitraz, macrocyclic lactones, especially ivermectin, have been increasingly used under *extra-label* regimen for the treatment of this disease. Ivermectin, even lacking authorization for its use in the treatment of canine demodicosis, has been effectively administered in the treatment of demodectic dogs, in a dose range of 300-600µg/kg/day. The only disadvantage of its use concerns the fact that, some breeds can present a greater "sensitivity" to the neurotoxic effects of ivermectin, that's why in such cases, its use should be done thoughtfully. It should be noted that, since the premature interruption of treatment, directly contributes to the therapeutic failure and the emergence of relapses, it is vital throughout the treatment, to implement a continuous monitoring of animal's response to therapy, monitoring it closely in the twelve months after the interruption of treatment.

**Keywords:** Demodex; Demodicosis; dogs; ivermectin; therapeutic

# ÍNDICE GERAL

<b>I. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Revisão Bibliográfica: Demodecose Canina .....</b>	<b>6</b>
1. Etiologia: O Parasita .....	6
1.1 Taxonomia e Morfologia de <i>Demodex canis</i> .....	6
1.2 Aspectos Biológicos de <i>Demodex canis</i> .....	7
1.3 Forma de Transmissão .....	10
1.4 Novas Espécies de <i>Demodex</i> sp. ....	10
2. Patogenia .....	16
2.1 Imunidade .....	16
2.2 Genética e Predisposição Rácica .....	18
2.3 Idade .....	19
2.4 Outros factores individuais .....	20
3. Apresentação Clínica .....	21
3.1 Forma Localizada .....	21
3.2 Forma Generalizada .....	21
3.3 Formas Especiais .....	24
4. Plano de Diagnóstico .....	26
4.1 Raspagem Cutânea .....	27
4.2 Tricograma .....	29
4.3 Biopsia de Pele - Histopatologia .....	30
4.4 Outras Técnicas .....	32
4.5 Análises Laboratoriais .....	33
5. Plano Terapêutico .....	34
5.1 Forma Localizada .....	34
5.2 Forma Generalizada .....	34
5.2.1 Amitraz .....	35
5.2.1.1 Generalidades .....	35
5.2.1.2 Tratamento tópico sob a forma de banhos .....	35
5.2.1.3 Tratamento com amitraz sob a forma de coleira .....	40
5.2.1.4 Tratamento tópico utilizando coleira: Promeris Duo .....	41

5.2.1.5 Algumas considerações acerca do tratamento com amitraz .....	42
5.2.2 Lactonas Macroclícas Sistémicas .....	44
5.2.2.1 Ivermectina .....	44
5.2.2.2 Doramectina .....	53
5.2.2.3 Moxidectina .....	55
5.2.2.4 Milbemicina .....	58
5.2.3 Outros fármacos .....	61
5.3 Critério de escolha de um acaricida .....	61
5.4 Tratamento das doenças associadas .....	63
5.5 Monitorização da Terapêutica .....	64
5.6 Acompanhamento pós-terapêutico ( <i>Follow up</i> ) .....	65
5.7 Recidivas e casos especiais refractários ao plano terapêutico .....	66
6. Prognóstico .....	67
6.1 Forma Localizada .....	68
6.2 Forma Generalizada .....	68
<b>II. Componente Prática: Relato de Casos .....</b>	<b>69</b>
1. Material e Métodos .....	69
2. Descrição dos Casos Clínicos .....	70
3. Símulas de Resultados .....	93
4. Discussão .....	99
<b>IV. Conclusão .....</b>	<b>106</b>
<b>V. Bibliografia .....</b>	<b>108</b>



## Índice de Figuras

Figura 1 – Representação esquemática da morfologia de <i>Demodex canis</i> .....	7
Figura 2 – Localização esquemática de ácaros <i>Demodex canis</i> .....	8
Figura 3 – Representação esquemática do ciclo biológico de <i>Demodex canis</i> .....	9
Figura 4 – Fotografia de <i>Demodex cornei</i> obtida a partir de raspagem cutânea.....	11
Figura 5 – Imagem representativa das diferenças morfológicas entre <i>D. canis</i> e <i>D. cornei</i> .....	12
Figura 6 – Microfotografia, a partir de tricograma, evidenciando a forma adulta de <i>Demodex injai</i> .....	15
Figura 7 – Apresentação clínica característica de infestação por <i>D. injai</i> .....	16
Figuras 8 e 9 – Foco de alopecia sugestivo de um quadro de demodecose localizada .....	21
Figura 10 – Demodecose generalizada seca: lesões de alopecia multifocal.....	22
Figura 11 – Animal com demodecose generalizada, apresentando alopecia, pápulas, crostas e seborreia na cabeça e no pescoço .....	23
Figura 12 – Animal com quadro clínico de pododemodecose apresentando tumefacção e eritema ao redor das unhas .....	24
Figura 13 – Quadro de demodecose, apresentando lesões de furunculose, nos espaços interdigitais e ao redor das almofadinhas plantares .....	25
Figura 14 – Quadro de pododemodecose com lesões úlcero-necróticas nos dígitos num West Highland White Terrier .....	25
Figura 15 – Otite eritematosa e ceruminosa causada por <i>Demodex canis</i> .....	26
Figura 16 – Forma correcta de realizar uma raspagem cutânea profunda .....	28
Figura 17 – Raspagem Cutânea profunda positiva para <i>Demodex canis</i> .....	28
Figura 18 – Alterações histopatológicas na demodecose: folículo piloso distendido contendo ácaros no seu interior .....	31
Figura 19 – Alterações histopatológicas na demodecose: Lesões de furunculose, com rotura de folículos e libertação de ácaros na derme com consequente reacção granulomatosa perifolicular .....	31
Figura 20 – Estrutura Química do Amitraz .....	35
Figura 21 – Ilustração representativa dos cuidados a ter e posturas a evitar na aplicação de banhos terapêuticos em canídeos .....	37
Figura 22 – Quadro clínico manifestado pelo canídeo Lívia na primeira consulta.....	71
Figura 23 – Imagem detalhada das lesões dermatológicas e complicações secundárias encontradas na face e nas extremidades posteriores, do canídeo Lívia .....	71
Figura 24 – Quadro clínico de Lívia, após um mês de tratamento .....	72
Figura 25 – Padrão de distribuição das lesões de alopecia presentes no canídeo Maia .....	73
Figura 26 – Visualização de ácaro <i>Demodex canis</i> , nos produtos da raspagem cutânea, realizada nas zonas afectadas do canídeo Maia .....	74
Figura 27 – Padrão de distribuição das lesões de alopecia e prurido apresentadas pelo canídeo Maria .....	75

Figura 28 – Microfotografia obtida a partir do material de raspagem cutânea, recolhido de zonas lesadas do canídeo Laila, onde se visualizam ácaros <i>Demodex canis</i> , compatíveis com o diagnóstico de demodecose .....	78
Figura 29 – Padrão de distribuição das lesões dermatológicas evidenciadas pelo canídeo Catiuska .....	79
Figura 30 – Padrão de distribuição das lesões de alopecia e eritema apresentadas pelo canídeo Jade .....	82
Figura 31 – Padrão de distribuição das lesões presentes no canídeo Lorde .....	83
Figura 32 – Diagrama evidenciando o padrão de distribuição das crostas no canídeo Lorde .....	83
Figura 33 – Tipologia e localização das alterações dermatológicas presentes no canídeo Lorde .....	84
Figura 34 – Imagem demonstrativa do prurido presente na região inguinal do canídeo Melissa .....	85
Figura 35 – Diagrama evidenciando o padrão de distribuição das lesões presentes no canídeo Melissa .....	85
Figura 36 – Padrão de distribuição e tipologia das lesões dermatológicas identificadas no canídeo Oto .....	87
Figura 37 – Raspagem cutânea positiva para <i>Demodex canis</i> no canídeo Oto.....	88
Figura 38 – Padrão de distribuição e tipologia das alterações dermatológicas, presentes no canídeo Malu .....	91
Figura 38 – Visualização de ácaro <i>Demodex canis</i> presente no produto de raspagem cutânea do canídeo Malu .....	91

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Quadro comparativo entre as dimensões totais e parciais da “forma comprida” de <i>Demodex</i> sp. e de <i>Demodex canis</i> , nas diferentes fases do seu ciclo evolutivo .....	14
Tabela 2 – Compilação não exaustiva de raças caninas com aparente predisposição genética para a Demodecose Generalizada .....	18
Tabela 3 – Lista de diagnósticos diferenciais perante um quadro clínico compatível com Demodecose Generalizada .....	27
Tabela 4 – Resultados de um estudo retrospectivo global que avalia a eficácia terapêutica do amitraz no tratamento da Demodecose Generalizada Canina .....	39
Tabela 5 – Resultados de uma compilação retrospectiva de estudos que avaliam a eficácia terapêutica da ivermectina no tratamento da Demodecose Generalizada Canina .....	46
Tabela 6 – Resultados de uma compilação retrospectiva de estudos que avaliaram a eficácia terapêutica da moxidectina a 400µg/kg/SID por via oral, no tratamento da Demodecose Generalizada Canina .....	56
Tabela 7 – Conclusões de um estudo retrospectivo que avalia a eficácia terapêutica da milbemicina oxima administrada a doses baixas (0,5-1,5mg/kg/SID) no tratamento da Demodecose Generalizada Canina .....	59

Tabela 8 – Conclusões de um estudo retrospectivo que avalia a eficácia terapêutica da milbemicina oxima administrada a doses elevadas (> 1,5mg/kg/SID) no tratamento da Demodecose Generalizada Canina .....	60
Tabela 9 – Quadro-resumo com dados epidemiológicos e alguns parâmetros clínicos e terapêuticos relativos aos animais incluídos no estudo .....	97
Tabela 10 – Distribuição clínica e topográfica das lesões dermatológicas apresentadas pelos animais incluídos no estudo .....	98

## Índice de Quadros

Quadro 1 – Classificação taxonômica dos agentes etiológicos da demodecose canina .....	6
Quadro 2 – Recomendações e forma de actuar para maximizar a eficácia terapêutica da aplicação de banhos de amitraz .....	38
Quadro 3 – Raças de cães com alelo mutante identificado para o gene ABCB1 .....	50
Quadro 4 – Alguns fármacos e substâncias inibitórias para a gp-P .....	52
Quadro 5 – Principais factores que contribuem para o insucesso terapêutico e para o aparecimento de recidivas .....	67

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição, em termos de frequência relativa, dos animais acompanhados durante o estágio, consoante a espécie .....	3
Gráfico 2 – Distribuição em termos de frequência relativa, dos cães acompanhados durante o estágio, consoante a raça do animal .....	4
Gráfico 3 – Distribuição, em termos de frequência relativa, dos casos clínicos novos acompanhados no HV da FMVZ-UNESP, consoante a especialidade médica .....	4
Gráfico 4 – Distribuição da casuística observada no ambulatório de Dermatologia no HV da FMVZ/UNESP, em termos de frequência absoluta .....	5
Gráfico 5 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa, dos animais envolvidos no estudo, consoante a idade, juvenis ou adultos .....	93
Gráfico 6 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa, dos animais envolvidos no estudo, consoante o género, masculino ou feminino .....	93
Gráfico 7 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa (%), dos animais envolvidos no estudo, consoante a raça .....	94
Gráfico 8 – Distribuição em termos de frequência absoluta da prevalência de formas clínicas especiais apresentadas pelos animais englobados neste estudo .....	95
Gráfico 9 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa, dos animais envolvidos no estudo, consoante o estágio de monitorização da resposta à terapêutica .....	95
Gráfico 10 – Distribuição em termos de frequência absoluta, dos animais envolvidos no estudo, aos quais foi concedida alta médica .....	96

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

BID – A cada 12 horas

BHE – Barreira hematoencefálica

Cl – Cloro

DC – Demodecose Canina

DG – Demodecose Generalizada

DL – Demodecose Localizada

DL50 – Dose letal 50

FMV/UTL - Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa

FMVZ/UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista

GABA – Ácido  $\gamma$ -amino butírico

Glu – Glutamato

gp-P – Glicoproteína P

H&E – Hematoxilina e Eosina

HV – Hospital Veterinário

IL-2 – Interleucina 2

IL-5 – Interleucina 5

KOH – Hidróxido de potássio

IM – Intramuscular

LPDA – Liga Portuguesa dos Direitos do Animal

MAO – Monoamino oxidase

MDR – *Multidrug resistance*

MIMV – Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

MV – Médico veterinário

PCR – *Polimerase chain reaction*

p.o. – *per os*

RC – Raspagem cutânea

SC – Subcutânea

SID – A cada 24 horas

SNC – Sistema Nervoso Central

TGF- $\beta$  – Factor de crescimento  $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$* )

Th1 – T *helper* 1

Th2 – T *helper* 2

TID – A cada 8 horas

u.v. – Ultravioleta

### **Lista de símbolos**

® – Marca registrada

$\alpha_2$  – Alfa 2

% – Percentagem

$\geq$  – Superior ou igual a

$>$  – Superior a

kg – Quilograma

mg – Miligrama

ml – Mililitro

$\mu\text{g}$  – Micrograma

$\mu\text{m}$  – Micrómetro

ppm – Partes por milhão

## **Sinonímia**

Durante muito tempo, esta afecção foi denominada popularmente por “sarna demodécica”, “sarna folicular” ou ainda “sarna vermelha”. No entanto, pelo facto de a demodecose não apresentar *per si* carácter contagioso ou pruriginoso, designá-la por “sarna” é incorrecto, pelo que deverá ser evitado.

De acordo com as regras actuais de terminologia, Demodecose ou Demodicose (do inglês *demodicosis*) são as duas formas mais correctas para designar esta doença (Bussiéras & Chermette, 1991).

## **I. INTRODUÇÃO**

Este trabalho surgiu no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV), como culminar de seis anos de aprendizagem contínua, iniciada na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa (FMV/UTL), corria o ano de 2003. Ao longo dos primeiros anos de formação, a aprendizagem decorreu normalmente nas instalações da faculdade, porém ao sexto e derradeiro ano, a aprendizagem foi continuada extra-muros, mediante a realização de estágios curriculares na área clínica, visando a aquisição de competências práticas.

A clínica de pequenos animais é uma actividade essencialmente prática e intuitiva da rotina diária de um Médico Veterinário (MV). Assim sendo, a realização de estágios em estabelecimentos veterinários, é da maior importância na medida em que contribui para que o aluno finalista adquira competências e metodologias práticas de trabalho. A experiência e os conhecimentos daí adquiridos irão proporcionar uma transição mais habilitada entre a formação académica e a realidade e problemática próprias do mercado de trabalho.

Foi com esse intuito que, no decorrer do ano lectivo de 2008/2009, foram realizados dois estágios, na área de clínica de pequenos animais. O primeiro, de natureza extra-curricular foi desenvolvido na Clínica Veterinária da Liga Portuguesa dos Direitos do Animal (LPDA) em Carcavelos. Por seu turno, o segundo estágio, de natureza curricular do qual resultou o trabalho agora apresentado, foi realizado no Brasil ao abrigo do programa de intercâmbio Santander Universidades, nas instalações do Hospital Veterinário (HV) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista (FMVZ/UNESP) em Botucatu (São Paulo).

### **Actividades e aptidões desenvolvidas durante o estágio realizado na FMVZ-UNESP**

Tal como anteriormente referido, o estágio curricular, parte integrante do MIMV, decorreu entre Fevereiro e Junho de 2009, no HV da FMVZ/UNESP, sito no distrito de Rubião Junior em Botucatu, estado de São Paulo, Brasil.

Este estágio foi organizado em duas etapas. Inicialmente, foram desenvolvidas actividades na área da Medicina de Animais Selvagens, no Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, sob a orientação do Professor Doutor Carlos Teixeira. Numa fase subsequente, entre os meses de Abril e Junho, sob a orientação do Professor Doutor Luiz Henrique Machado, foram desenvolvidas aproximadamente 400 horas de actividades na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, no Departamento de Clínica Veterinária desta faculdade, sobre as quais acabou por incidir o objecto desta dissertação.

No decorrer do estágio curricular em Clínica Médica, o estagiário teve oportunidade de assistir e prestar auxílio à equipa de médicos veterinários residentes, nas mais variadas circunstâncias e situações. Durante a maior parte desse período, através de um sistema de escalonamento sectorial assente na divisão de tarefas entre estagiários, o estagiário desenvolveu as suas actividades prestando serviço em modo rotativo nos ambulatórios de Medicina Interna, Dermatologia, Serviço de Triagem e Emergência.

No ambulatório de Medicina Interna, era da sua responsabilidade, receber e acompanhar os casos novos, assim como todos os casos de seguimento (“retornos”) que davam entrada no HV. Entre as suas tarefas, competia-lhe obter a história pregressa detalhada do animal e realizar um exame físico exaustivo, registando todas as informações relevantes numa ficha clínica normalizada e individualizada do paciente. Com a supervisão do MV residente, o estagiário participou activamente na aproximação diagnóstica ao paciente e na formulação do plano terapêutico, tendo-lhe sido igualmente permitido realizar pequenas operações e tratamentos ambulatoriais, entre os quais a colheita de sangue, a colocação de cateteres endovenosos ou de sondas uretrais, a administração de fármacos, abdominocentese, a aferição da pressão arterial ou a desobstrução uretral.

Perante uma emergência, o estagiário prestava auxílio à equipa veterinária na estabilização e na monitorização dos animais que davam entrada no hospital em estado crítico, colaborando também com a equipa médica nas manobras de reanimação cardiopulmonar. Para além de acompanhar e assistir os animais internados, incumbia-lhe também acompanhar atentamente os animais na realização de exames complementares tais como radiografias, ultrassonografias, tomografias ou citologias.

No ambulatório de Dermatologia, para além de receber, acompanhar e avaliar os animais que davam entrada, competia-lhe conduzir um questionário minucioso direccionado para o problema dermatológico evidenciado pelo animal e executar um conjunto de técnicas complementares de diagnóstico, entre as quais raspagens cutâneas, tricogramas, citologias. Uma vez mais, o estagiário participava também na discussão dos diagnósticos diferenciais e na planificação e implementação da estratégia terapêutica.

Ao longo do estágio, o estagiário teve ainda a oportunidade de assistir a várias consultas de referência, de especialidades tão diversas como cardiologia, neurologia ou endocrinologia, tendo também colaborado ocasionalmente com o Serviço de Triagem do HV, no encaminhamento dos animais para os demais sectores hospitalares.



### **Casuística e escolha do tema**

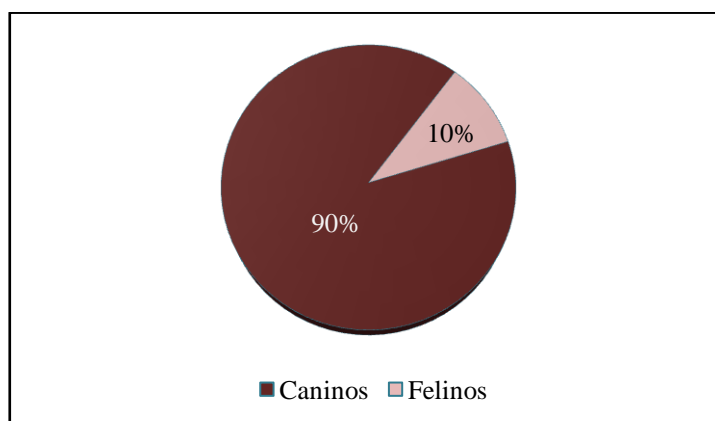
Embora o HV da FMVZ/UNESP, funcione apenas nos dias úteis das 8 às 18 horas, é o hospital de referência para um conjunto vasto de cidades limítrofes a Botucatu, localizadas no interior do estado de São Paulo. Assim sendo, a variedade, diversidade e gravidade de casos clínicos com que o estagiário se deparou foi vastíssima.

Por vezes, com o aumento da intensidade do ritmo de trabalho, do número de solicitações e da sobrecarga de casos que continuamente iam dando entrada no HV, foi difícil ao estagiário o acompanhamento completo de todos os animais que davam entrada.

Desta forma e de modo a ser o mais rigoroso possível, a casuística que em seguida será apresentada, diz respeito apenas aos casos novos que deram entrada no hospital e que foram acompanhados do princípio ao fim pelo estagiário, não reflectindo de forma exaustiva todos os animais com os quais o estagiário trabalhou ou contactou durante o período de estágio.

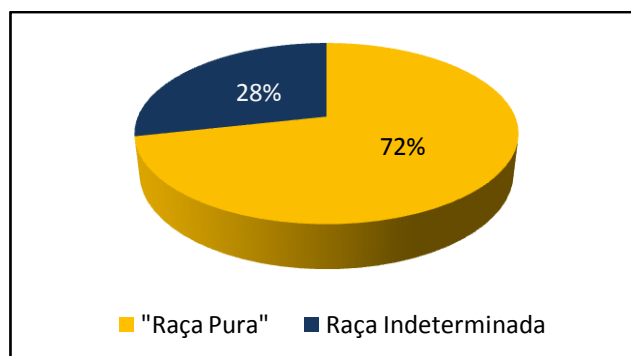
Sendo assim, durante o período de estágio em Clínica Médica, foram acompanhados 160 casos novos, dos quais, como ilustra o Gráfico 1, 144 eram da espécie canina enquanto os restantes 16 pertenciam à espécie felina.

Gráfico 1 – Distribuição, em termos de frequência relativa, dos animais acompanhados durante o estágio, consoante a espécie (n=160).



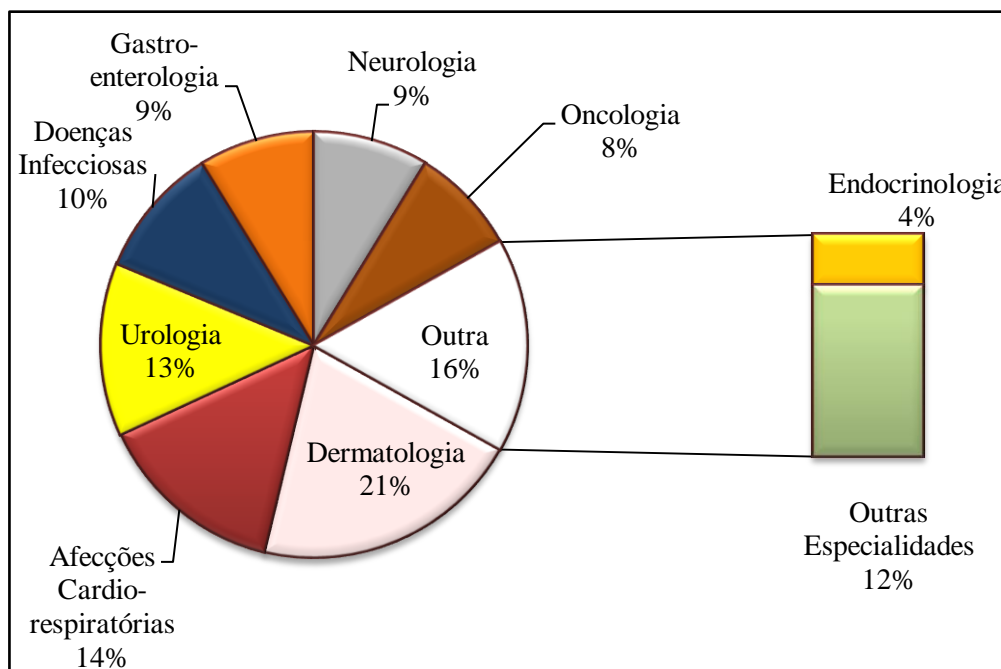
Como demonstra o Gráfico 1, entre os casos acompanhados durante o estágio, assistiu-se a uma clara prevalência para animais da espécie canina. Curiosamente, relativamente à raça do canídeo, observou-se um maior número de raças puras (com especial expressão para as raças Caniche, Pinscher e Rottweiler), comparativamente com os animais de raça indeterminada (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Distribuição em termos de frequência relativa, dos cães acompanhados durante o estágio, consoante a raça do animal (n=144).



No que respeita ao tipo de problema e à apresentação clínica evidenciada pelo animal no acto da consulta, como realça o Gráfico 3, o estagiário deparou-se com uma grande diversidade na casuística observada. Entre o conjunto de animais acompanhados cabe referir que houve uma maior expressão para problemas do foro dermatológico (21%), afecções cardiorrespiratórias (14%) ou mesmo problemas urológicos (13%).

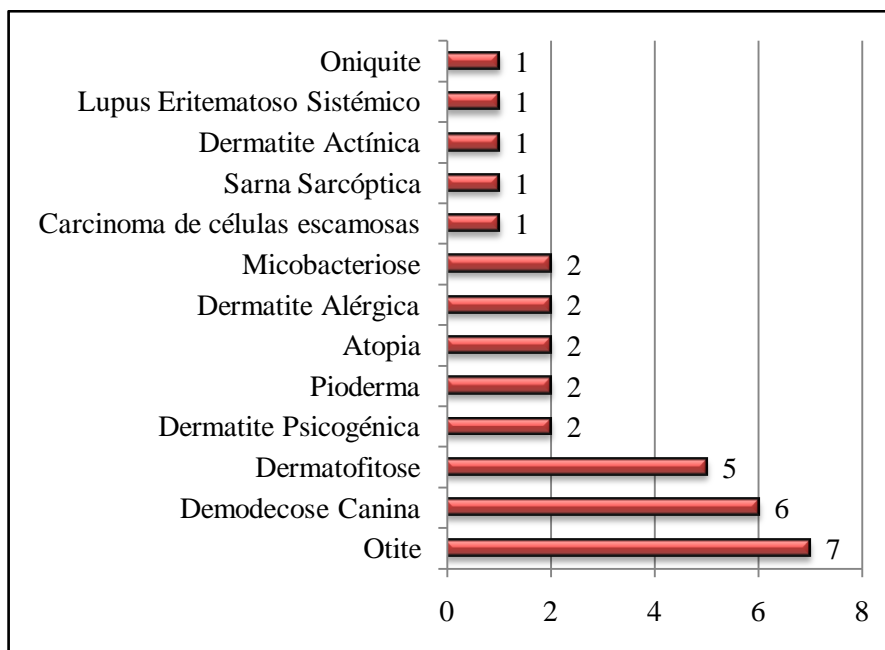
Gráfico 3 – Distribuição, em termos de frequência relativa, dos casos clínicos novos acompanhados no HV da FMVZ-UNESP, consoante a especialidade médica (n=160).



Como destaca o Gráfico 3, a Dermatologia foi a consulta de especialidade com maior afluência de casos no acto de consulta, por animais acometidos com problemas dermatológicos.

O Gráfico 4, arrola a tipologia da casuística observada no ambulatório de Dermatologia, constatando-se a partir dele que, entre as afecções mais frequentemente encontradas, estão as otites (21%), a demodecose canina (18%) e as dermatofitoses (15%).

Gráfico 4 – Distribuição da casuística observada no ambulatório de Dermatologia no HV da FMVZ/UNESP, em termos de frequência absoluta (n=33).



Pelo facto de a Dermatologia Veterinária ter sido ao longo do estágio, a especialidade clínica que contribuiu com uma maior casuística e aquela à qual o estagiário dedicou uma maior atenção e acompanhou mais de perto, a escolha do tema desta dissertação acabou por recair naturalmente sobre este campo da Medicina Veterinária.

Já a opção pela temática da Demodecose Canina (DC), deveu-se ao facto de, para além de ter sido uma das afecções com maior incidência de casos observados no ambulatório de Dermatologia (18%) (Gráfico 4), ser uma doença que apresenta nomeadamente no seu plano terapêutico, algumas minudências e particularidades, que o autor julgou interessante e oportuno aprofundar.

Assim sendo, seguidamente apresentar-se-á uma breve revisão bibliográfica sobre a DC, com especial relevo para aspectos da sua abordagem terapêutica, sendo em seguida relatados e analisados os casos de DC acompanhados durante o estágio curricular, nos quais a ivermectina foi a opção terapêutica de eleição.

## II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: DEMODECOSE CANINA

A Demodectose é uma doença parasitária bastante frequente em cães, sendo caracterizada pela proliferação em excesso do ácaro comensal *Demodex* sp. nos folículos pilosos do animal (Bussi ras & Chermette, 1991; Scott, Miller & Griffin, 2001). Esta doença do foro dermatológico afecta sobretudo animais jovens e embora não seja contagiosa, sob determinadas condi  es poderá afectar e repercutir-se nas fun  es vitais do animal.

### 1. Etiologia: O Parasita

Durante muitos anos, julgou-se que a Demodectose era causada exclusivamente por ácaros da espécie *Demodex canis*. No entanto, recentemente foram encontradas e descritas novas espécies de ácaros do g nero *Demodex* presentes no cão, *Demodex injai* (Hillier & Desch, 2002) e *Demodex cornei* (Tamura, Kawamura, Inoue & Ishino, 2001; Chen, Hou & Bourdeau, 2002), cuja patogenicidade e grau de envolvimento no desenrolar da doença ainda está por esclarecer.

#### 1.1 Taxonomia e Morfologia de *Demodex canis*

Tal como indica o Quadro 1, *Demodex canis* pertence à classe *Arachnida* e ordem Acarina. Morfolologicamente, este ácaro apresenta simultaneamente características comuns   classe a que pertence e características próprias do g nero *Demodex*.

Quadro 1 – Classifica  o taxonômica dos agentes etiológicos da Demodectose Canina.

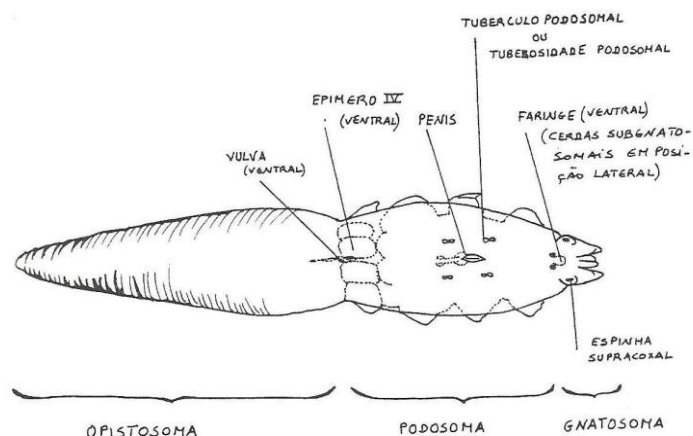
<b>Phylum</b>	<i>Arthropoda</i>		
<b>Classe</b>	<i>Arachnida</i>		
<b>Ordem</b>	Acarina		
<b>Família</b>	<i>Demodecidae</i>		
<b>G�nero</b>	<i>Demodex</i> sp.		
<b>Espécie</b>	<i>Demodex canis</i>	<i>Demodex injai</i>	<i>Demodex cornei</i>

Tal como os demais ácaros, o seu corpo   constituído por duas partes: uma anterior, o cefalotórax (ou prossoma, que inclui o gnatossoma e o podossoma) e uma posterior, o abd men (ou opistosoma). Os ácaros do g nero *Demodex*, apresentam concomitantemente a esse padrão morfológico, adapta  es funcionais que contrib  ram para o sucesso evolutivo nos habitats por eles explorados (Figura 1).

Uma característica distintiva deste ácaro é o seu corpo alongado em “forma de charuto”, achatado dorsoventralmente. O gnatosoma ou rostro (*capitulum*) em forma de lira, inclui os apêndices bucais modificados para a alimentação: quelíceras e pedipalpos. Por seu turno, o podossoma possui os quatro pares apêndices locomotores, os quais são curtos, truncados e atrofiados, sendo formados por segmentos telescópicos. O opistosoma apresenta uma marcada estriação transversal, sendo bastante alongado e afilado na sua extremidade terminal (Meireles, 1984).

No que diz respeito ao dimorfismo sexual, enquanto que os machos apresentam um orifício genital rodeado por dois pares de tuberosidades podossomais e situado dorsalmente entre o 1º e o 2º par de patas, as fêmeas para além de apresentarem um “órgão opistosomal”, possuem uma fenda genital longitudinal na face ventral atrás do 4º par de patas, que corresponde à vulva (Meireles, 1984).

Figura 1 - Representação esquemática da morfologia de *Demodex canis* (Adaptado de Meireles, 1984)



Relativamente ao tamanho deste ácaro, embora consoante a sua localização e as condições ambientais possa ocorrer uma grande variação nas suas dimensões (Bourdeau, 2009), geralmente a fêmea é maior do que o macho. Enquanto a fêmea mede aproximadamente 300 µm de comprimento por 40 µm de largura, o macho apresenta 250 µm por 40 µm, respectivamente (Scott et al., 2001).

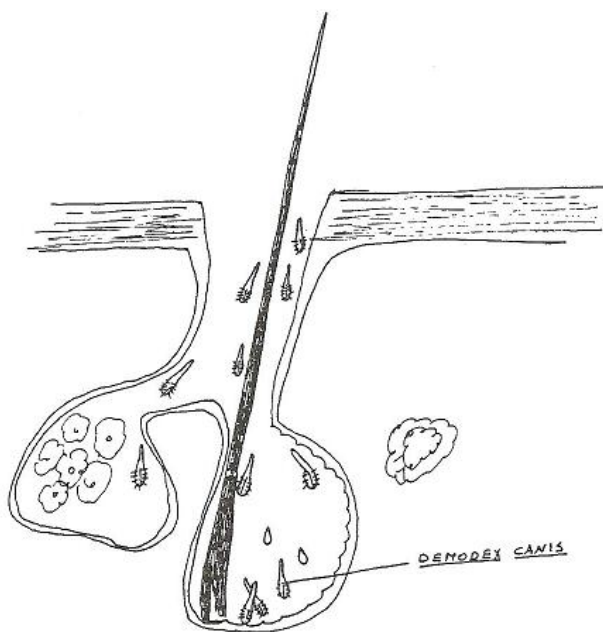
## 1.2 Aspectos Biológicos de *Demodex canis*

*Demodex canis* faz parte da fauna normal da pele canina, na qual encontra condições ecológicamente favoráveis para a sua reprodução e crescimento. Por essa razão segundo Scott et al. (2001), é possível encontrá-lo em pequeno número na pele da maioria dos animais saudáveis.

Estes ácaros passam a totalidade do seu ciclo biológico na pele, na profundidade dos folículos pilosos ou nas glândulas sebáceas associadas (Figura 2). Aí permanecem, com o gnatosoma dirigido para a profundidade do folículo, alimentando-se a partir de células, *sebum* e outros detritos celulares (Meireles, 1984; Scott et al., 2001).

Podem ainda ser encontrados no conduto auditivo externo ou nas pálpebras, junto às glândulas de Meibomian (Bussiéras & Chermette, 1991). Acidentalmente, podem ser visualizadas formas mortas ou degeneradas deste ácaro em localizações extra-cutâneas tais como linfonodos, parede intestinal, baço ou fígado, entre outras (Scott et al., 2001). A esta localização extra-cutânea, não deverá ser dada especial relevância pois não corresponde a qualquer ciclo interno do parasita, resultando sim da sua disseminação passiva para as correntes linfática e sanguínea (Bussiéras & Chermette, 1991).

Figura 2 - Localização esquemática de ácaros *Demodex canis* no folículo piloso e glândulas sebáceas (Adaptado de Meireles, 1984)

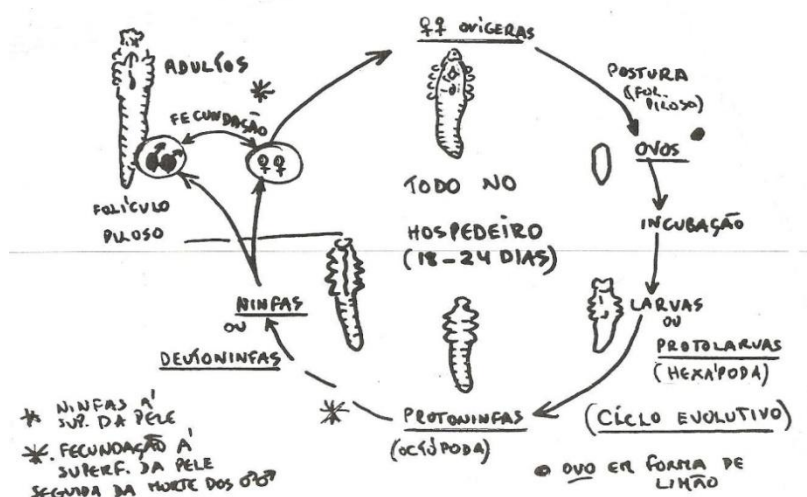


O ciclo biológico de *Demodex canis* com uma duração aproximada de 18 a 24 dias (Arther, 2009), envolve quatro etapas evolutivas, desde o ovo fusiforme, passando pela larva hexápoda e ninfa octópoda, até atingir a forma adulta.

Tal como ilustra a Figura 3, o ciclo evolutivo inicia-se com a postura dos ovos pela fêmea ovígera, no interior dos folículos pilosos. Terminado o período de incubação, o ovo evoluirá para a primeira forma larvar (protolarva), evoluindo em seguida para um estágio larvar intermédio (deutolarva ou protoninfa), atingindo mais tarde o estágio de ninfa. A ninfa, que representa a última forma imatura deste ácaro, irá migrar desde as profundezas do folículo piloso até à superfície da pele, onde completará o seu processo de maturação. Á superfície da

pele, ao fim de algumas horas após terminarem a maturação, machos e fêmeas adultos, irão interagir entre si, acabando por copular. Seguidamente, as fêmeas fecundadas irão retornar à profundidade do folículo para a postura dos ovos, dando início a um novo ciclo biológico, enquanto os machos acabarão por morrer à superfície da pele. (Bussiéras & Chermette, 1991; Scott et al., 2001).

Figura 3 - Representação esquemática do ciclo biológico de *Demodex canis* (Adaptado de Fazendeiro, 1998)



Quanto à temperatura óptima para o desenvolvimento destes ácaros, os estudos de Sako demonstraram que *Demodex canis* apresenta um maior tropismo para o intervalo térmico entre 16° e 41° C, cessando os seus movimentos a temperaturas inferiores a 15° C (Scott et al., 2001).

Relativamente à capacidade de sobrevivência no exterior, estes ácaros não conseguem sobreviver durante muito tempo à superfície da pele já que, acabam morrendo rapidamente por dessecação. Por essa razão, as suas deslocações em direcção à superfície da pele estão limitadas unicamente aos imperativos da reprodução. Mesmo nessa condição, ainda que por breves instantes, não apresentam qualquer poder infectante (Scott et al., 2001).

A incapacidade de resistência no exterior, associada ao facto de estes ácaros serem bastante específicos em relação ao hospedeiro, faz com que a demodecose não seja considerada uma doença contagiosa (Scott et al., 2001).

### 1.3 Forma de Transmissão

Tal como as restantes espécies do género *Demodex*, *Demodex canis* é um parasita estritamente específico em relação ao hospedeiro, o que tal como foi referido, exclui à partida a possibilidade de transmissão interespecífica (Bussi  ras & Chermette, 1991).

A única forma de transmissão ocorre por contacto directo e apenas durante o período de amamenta  o. Durante as primeiras 72 horas a seguir ao parto, a proximidade e o contacto ótimo entre a mãe-progenitora e os cachorros lactantes, favorece a transmissão dos ácaros, tanto que, dezasseis horas após o nascimento das crias, já podem ser encontrados ácaros *Demodex canis* no focinho dos cachorros (Scott et al., 2001).

Relativamente à possibilidade de transmissão intra-uterina, não há qualquer possibilidade para que esta ocorra, até porque, os cachorros nascidos por cesariana e criados longe da progenitora, jamais são portadores de ácaros *Demodex* sp.

### 1.4 Novas espécies de *Demodex* sp.

#### 1.4.1 *Demodex cornei*: A “Forma Curta” de *Demodex* sp.

No final da década de 1980, surgiram os primeiros relatos acerca da existência no cão de um ácaro, identificado pelos especialistas como a “forma curta” de *Demodex* sp.

Esta “forma curta” fora relatada e descrita pontualmente em alguns países de distribui  o geográfica diversa, tais como a China (Chen, 1995), Grécia (Saridomichelakis et al., 1999), Reino Unido (Chesney, 1999), Japão (Tamura et al., 2001) ou Venezuela (Alvarez, Medina, Garcia & Garcia, 2007). Em Portugal, t  mb  m foi recentemente encontrado, tendo sido descrito pela primeira vez por Oliveira, Leitão, Gr  cio e Fonseca (2007).

Perante as primeiras descrições, este exemplar, foi considerado por muitos como uma variedade diferente ou o resultado de uma mutação de *Demodex canis*, no entanto o advento da microscopia electrónica, veio ajudar a elucidar esta questão.

### Características e Morfologia

A observa  o ultra-estrutural da “forma curta” de *Demodex* sp., p  s em evidência as suas diferenças morfológicas com *Demodex canis*. Segundo Tamura et al. (2001), essas diferenças morfológicas seriam significativas e sugestivas o suficiente para incluir a “forma curta” numa entidade distinta, designada a partir daí por *Demodex cornei*.

Ultra-estruturalmente, as diferenças entre *Demodex cornei* e *Demodex canis* assentam na forma da quarta placa coxoesternal (rectangular no primeiro e trapezoidal no último), na existência de uma placa em forma de banda a separar o podossoma do opistossoma (que



aparece no *Demodex cornei*) e ainda na forma e na localização da abertura do poro genital (Tamura et al., 2001).

Morfologicamente, *Demodex cornei* distingue-se de *Demodex canis*, por apresentar menores dimensões e um abdómen mais curto e arredondado (Chen et al., 2002) (Figura 4).

No entanto, Chen et al. (2002) sublinham que, a simples aferição das dimensões totais do ácaro, não será o método mais fiável para diferenciar *Demodex cornei* de *Demodex canis* pois, com base no comprimento, *D. cornei* poderá facilmente confundir-se com uma ninfa de *D. canis*. Segundo Chen et al. (2002), a melhor maneira de diferenciar estas duas espécies, passará pela aferição do *ratio* prossoma/opistossoma e pela identificação das diferenças morfológicas por eles apresentadas (forma e tamanho do opistossoma).

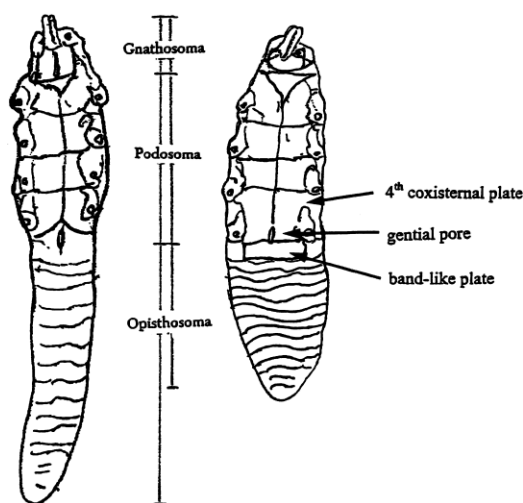
Figura 4 – Fotografia de *Demodex cornei* obtida a partir de raspagem cutânea, evidenciando o abdómen curto. Ampliação 100x (Adaptado de Tamura et al., 2001).



Quanto a dimensões, os valores médios para o comprimento total do *Demodex cornei* situam-se entre 122,6  $\mu\text{m}$  (Chesney, 1999) e 139 $\mu\text{m}$  (Tamura et al., 2001), enquanto o comprimento do opistossoma oscila entre 47,2  $\mu\text{m}$  (Chesney, 1999) e 56,4  $\mu\text{m}$  (Tamura et al., 2001).

Tal como ilustra em seguida a Figura 5, as dimensões de *Demodex cornei*, são bastante inferiores às dimensões expectáveis para *Demodex canis*.

Figura 5 – Imagem representativa das diferenças morfológicas entre *Demodex canis* e *Demodex cornei*, respectivamente (Adaptado de Tamura et al., 2001).



### Aspectos biológicos

Relativamente ao microbiótomo, contrariamente a *Demodex canis*, que coloniza profundamente os folículos pilosos e as glândulas sebáceas do cão, *Demodex cornei* parece apresentar uma localização mais superficial na pele (Chesney, 1999; Scott et al., 2001). De acordo com os achados histopatológicos, este ácaro reside ao nível do estrato córneo da epiderme, à semelhança de *Demodex gatoi* nos felinos (Saridomichelakis et al., 1999; Chesney, 1999).

Paradoxalmente, devido à sua localização e as suas características particulares, *Demodex cornei* apresenta uma maior similaridade morfológica e evolutiva para com *Demodex gatoi* (ácaro recém-descrito da pele dos gatos) ou *Demodex criceti* (ácaro que parasita a pele dos hamsters), do que para *Demodex canis* (Chen, 1995; Saridomichelakis et al., 1999). A aparente proximidade morfo-evolutiva com *Demodex gatoi* e *Demodex criceti*, permitiu especular-se inicialmente se esta “forma curta” não seria na realidade uma variedade de uma destas espécies, transmitida pelo contacto íntimo com felinos ou roedores, respectivamente (Saridomichelakis et al., 1999). No entanto, a circunstância de que os ácaros *Demodex* sp. apresentam uma elevada especificidade em relação ao hospedeiro, afastou à partida essa possibilidade.

*Demodex cornei* pode ser encontrado tanto em cachorros como em adultos pelo que, Chesney (1999) sugere que à semelhança de *Demodex canis*, este ácaro deverá ser transmitido ao cachorro após o nascimento. Durante anos, o cachorro poderá comportar-se como portador

assintomático até que, sujeito a uma alteração intrínseca ou ambiental, possa começar a manifestar sinais clínicos da doença na idade adulta.

Tendo em conta os estudos até agora publicados, *Demodex cornei* foi sempre identificado em co-infecções mistas com *Demodex canis*, com claro predomínio para os ácaros *Demodex canis* (Chesney, 1999).

Aparentemente, num animal com demodecose não existem diferenças na epidemiologia ou no quadro clínico, que permitam diferenciar clinicamente *Demodex canis* de *Demodex cornei*. De igual modo, até agora ainda não se conhecem eventuais diferenças no grau de patogenicidade entre estas espécies ou até o grau envolvimento de *D. cornei* no desenrolar da doença e suas implicações para o tratamento da mesma (Chesney, 1999).

Embora aparente um carácter cosmopolita, os relatos da identificação de *D. cornei* são ainda muito escassos. Na maior parte dos casos, segundo Chesney (1999), tal situação dever-se-á à desatenção ou desvalorização por parte dos clínicos (possivelmente dada a sua localização superficial), que resulta num número de casos de demodecose por *D. cornei* claramente subdiagnosticado.

Devido à sua localização mais superficial, a aproximação diagnóstica perante casos suspeitos de demodecose, deverá incluir para além das raspagens profundas de rotina, impressões com fita adesiva sobre as lesões suspeitas (Tater & Patterson, 2008) e raspagens superficiais (Saridomichelakis et al., 1999), as quais porventura poderão facilitar a detecção destes parasitas.

#### **1.4.2 *Demodex injai*: A “Forma Comprida” de *Demodex* sp.**

Paralelamente à descoberta e à descrição da “forma curta” de *Demodex* sp., alguns anos mais tarde observou-se no cão um ácaro semelhante a *Demodex canis*, porém maior em comprimento. Os primeiros relatos, apelidaram-no de “forma comprida” de *Demodex* sp. (Hillier & Desch, 2002), tendo sido posteriormente identificado e designado como *Demodex injai* (Desch & Hillier, 2003).

#### **Morfologia e Características distintivas**

Morfologicamente, esta espécie apresenta mais semelhanças com *Demodex caballi* (o ácaro que parasita o cavalo) do que com *D. canis* (Desch & Hillier, 2003) (Figura 6).

Ao nível microscópico, as principais diferenças entre a “forma comprida” de *Demodex* sp. e *Demodex canis*, assentam nas maiores dimensões de *Demodex injai* comparativamente com *Demodex canis*, em particular no comprimento do opistossoma (Desch & Hillier, 2003) qualquer que seja o estágio evolutivo (Hillier & Desch, 2002). (Tabela 1).

Como indica a Tabela 1, ao contrário do que sucede com *Demodex canis*, o macho de *Demodex injai* apresenta maiores dimensões do que as da fêmea. O macho adulto de *Demodex injai* com 361 µm de comprimento, tem mais do dobro do comprimento do congénere *Demodex canis* (168 µm). Por seu turno a fêmea de *D. injai*, com 334 µm, é aproximadamente 50% maior em comprimento do que a fêmea de *D. canis*, com 224µm (Desch & Hillier, 2003). Desta forma depreende-se que, a aferição do comprimento total do corpo, bem como do comprimento e largura das regiões corporais, são parâmetros essenciais para diferenciar estas duas espécies.

Ainda relativamente à anatomia do ácaro *D. injai*, convém referir que, contrariamente ao que sucede com *D. canis*, o órgão opistossomal está presente tanto no macho como na fêmea (Desch & Hillier, 2003).

Tabela 1 – Quadro comparativo entre as dimensões totais e parciais da “forma comprida” de *Demodex* sp. e de *Demodex canis*, nas diferentes fases do seu ciclo evolutivo (Adaptado de Hillier & Desch, 2002).

Variáveis		“Forma Comprida” de <i>Demodex</i> sp.	<i>Demodex</i> <i>canis</i>
<b>Comprimento Total do Corpo</b> [Forma adulta] (µm)	Macho	<b>368</b>	<b>167</b>
	Fêmea	<b>334</b>	<b>224</b>
<b>Comprimento do Opistossoma</b> [Forma adulta] (µm)	Macho	<b>258</b>	<b>91</b>
	Fêmea	<b>225</b>	<b>135</b>
<b>Comprimento do Podossoma</b> [Forma adulta] (µm)	Macho	<b>87</b>	<b>56</b>
	Fêmea	<b>85</b>	<b>63</b>
<b>Comprimento da Ninfa</b> (µm)		<b>318</b>	<b>201</b>
<b>Dimensões do Ovo:</b> Comprimento/Largura (µm)		<b>105/30</b>	<b>82/27</b>

Figura 6 – Microfotografia, obtida a partir de tricograma, evidenciando a forma adulta de *Demodex injai* (Adaptado de Ordeix et al., 2009).



### Aspectos Biológicos, Epidemiológicos e Clínicos

Embora não se saiba muito acerca da biologia do *Demodex injai* crê-se que, à semelhança do que sucede com *D. canis*, este ácaro seja um habitante normal do folículo piloso e das glândulas sebáceas (Desch & Hillier, 2003).

Analisando os casos de demodecose por *D. injai* documentados até ao momento, os dados epidemiológicos parecem indicar uma clara predisposição para as raças “Terrier” (em particular o West Highland White Terrier ou o Fox Terrier) desenvolverem esta forma de demodecose (Robson, Burton, Bassett, Shipstone & Mueller, 2003; Ferrer, 2008a).

Para além da aparente predisposição rácica, esta forma de demodecose aparece unicamente em animais adultos. Na maioria dos casos, os animais padecem de uma doença subjacente primária, estando a demodecose por *D. injai* geralmente associada a doenças com manifestações dermatológicas tais como a atopia, o hipotireoidismo ou ainda em resultado de terapêuticas imunossupressoras com corticosteróides (Robson et al., 2003; Ordeix, Bardagi, Scarampella, Ferrer & Fondati, 2009).

Ordeix et al. (2009) verificaram ainda que, os animais infestados com *Demodex injai*, apresentavam simultaneamente uma hiperplasia das glândulas sebáceas. Embora não existam dados em concreto que permitam correlacionar este achado histopatológico com a infestação por *Demodex injai*, aventa-se a hipótese da hiperplasia glandular poder facilitar a proliferação dos ácaros. Por esta razão, é recomendado que perante um quadro histopatológico de hiperplasia das glândulas sebáceas, se proceda à busca minuciosa de *Demodex injai* através da realização de raspagens profundas (Ferrer, 2008a).

O quadro clínico associado a uma infestação por *Demodex injai* é idêntico ao apresentado em seguida para *D. canis*, sendo caracterizado por eritema, hiperpigmentação, sinais de infecção bacteriana secundária e por vezes alopecia. No entanto, tal como ilustra a Figura 7, o sinal

clínico que com maior consistência aparece associado a esta forma de demodecose é uma seborreia oleosa dorso-lombar (Robson et al., 2003; Orteix et al., 2009).

Figura 7 – Apresentação clínica característica de infestação por *D. injai*: seborreia oleosa dorso-lombar com eritema e hipotricose (Adaptado de Orteix et al., 2009).



Recentemente, Zacché, Friesen, Bacchi e Farias (2009) identificaram também ácaros desta espécie no conduto auditivo de um canídeo o que, parece implicar o seu envolvimento como agente causador de otodemodecose.

Apesar de tudo, a seborreia oleosa dorso-lombar (pouco frequente na demodecose por *Demodex canis*) e o número reduzido de elementos parasitários geralmente encontrados no produto das raspagens profundas (Ferrer, 2008b), contribuem para que a demodecose por *Demodex injai*, passe relativamente despercebida e que, tal como acontece com *Demodex cornei*, seja facilmente subdiagnosticada na rotina clínica diária (Gortel, 2006).

## 2. Patogenia

Apesar do enorme avanço registado nas últimas décadas, a patogenia da DC é tão complexa que ainda não é compreendida com total exactidão (Mueller, 2004). Acredita-se que esta doença poderá ter uma origem multifactorial, na qual poderão intervir factores imunológicos, genéticos, parasitológicos, ambientais, bacterianos e individuais (Mueller, 2004; Verde, 2005).

### 2.1 Imunidade

Verificou-se que, uma alteração no sistema imunitário dos cães contribui para o desenrolar desta doença (Healey & Gaafar, 1977; Barriga, al-Khalidi, Martin & Wyman, 1992; Scott et al., 2001; Tater & Patterson, 2008). Embora, em animais doentes, não tenham sido identificadas quaisquer anomalias na sua imunidade inespecífica ou humoral, foi identificada

uma imunodeficiência funcional nos linfócitos T (Scott et al., 2001) a qual, segundo Akilov & Mumcuoglu (2004) deverá influir como um dos principais factores predisponentes para a proliferação dos ácaros.

De acordo com Akilov e Mumcuoglu (2004) essa imunodeficiência funcional resulta inicialmente de uma imunossupressão local induzida pelos ácaros. Essa imunossupressão, ao diminuir a resposta imunitária, irá favorecer a apoptose linfocitária, o que se repercutirá na diminuição das funções efectoras e imunomodeladoras dos linfócitos T, permitindo aos ácaros sobreviver e proliferar favoravelmente na pele do hospedeiro.

Inicialmente, durante as investigações de LeMarie e Horohov (1996) verificou-se que, os animais jovens com demodecose apresentavam uma redução na expressão e produção *in vitro* de interleucina 2 (IL-2), porventura em resultado de uma diminuição da resposta celular T helper 1 (Th1). De acordo com estes investigadores, subjacente à progressão da doença existiria uma irregularidade funcional nos linfócitos Th1, a qual geraria um desequilíbrio entre as respostas Th1 e T helper 2 (Th2).

Mais tarde, os estudos *ex vivo* de Tani et al. (2002), ainda que com uma perspectiva um pouco diferente da de Lemarie e Horohov, aprofundaram melhor o envolvimento das citocinas no desenrolar da demodecose. Os seus estudos revelaram que, os animais doentes apresentavam um aumento inusitado nos valores de interleucina 5 (IL-5), teoricamente em resultado da sobre-estimulação dos linfócitos Th2, na presença de ácaros *Demodex* sp.

De acordo com estudos imunohistoquímicos, a progressão da DC envolveria assim, numa fase inicial uma resposta imunitária mediada por células (resposta Th1) dirigida ao folículo piloso, a qual alternaria mais tarde, para uma resposta humoral do tipo Th2, que acabará por facilitar o desenrolar da doença (Caswell, Yager, Parker & Moore, 1997; Day, 1997).

Tani et al. (2002) verificaram ainda que, após a remissão clínica da doença, os valores de IL-5 voltaram aos seus intervalos normais, sugerindo com base nesse achado que a avaliação da expressão de IL-5 em animais doentes, poderá ser um parâmetro útil a utilizar de futuro para monitorizar a evolução clínica desta doença.

Como referem Mathet, Bensignor e Segault (1996), nem sempre a forma localizada da doença progride para a forma generalizada. No entanto, o mecanismo exacto a partir do qual a doença se mantém localizada ou evolui para uma distribuição generalizada, ainda se encontra por esclarecer (Tani et al., 2002). Ainda assim, Tani et al. (2002) tendo verificado que casos generalizados expressavam um aumento do factor de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), sugeriram o envolvimento desta citocina como factor-chave para a progressão da doença para a forma generalizada.

Estes dados vieram reforçar a necessidade de que investigações futuras possam aprofundar o grau de envolvimento das citocinas no desenvolvimento da DC, as quais poderão porventura conduzir a novas estratégias de tratamento para esta doença (Tani et al., 2002).

Mais recentemente, Dimri et al. (2008) demonstraram também que a DC encontra-se associada ao stress oxidativo a nível celular, possivelmente em resultado da produção em excesso de radicais livres. Sendo reconhecido que, o stress oxidativo pode conduzir a uma desregulação do sistema imunitário, é plausível pensar que essa relação, poderá porventura contribuir para o desenvolvimento da doença, com repercussões directas sobre a proliferação dos ácaros. Por esse motivo, será necessário um aprofundamento destes mesmos estudos, de forma a avaliar as implicações que o stress oxidativo poderá ter na DC e aferir se a eventual utilização de antioxidantes poderá ter algum efeito benéfico para fins terapêuticos e/ou profilácticos nesta doença (Dimri et al., 2008).

## 2.2 Genética e Predisposição Rácica

Relativamente à componente genética, Scott et al. (2001) sustentam que, os cães de raça pura, em particular as raças assinaladas na Tabela 2, parecem ter uma predisposição acrescida para desenvolver Demodecose Generalizada (DG), sobretudo em idade juvenil. Segundo Scott et al. (2001) a predisposição hereditária racial para a disfunção imunitária subjacente à demodecose, parece apoiar-se num modelo autossómico recessivo de transmissão genética (Scott et al., 2001).

Tabela 2 – Compilação não exaustiva de raças caninas com aparente predisposição genética para a Demodecose Generalizada (Adaptado de Scott et al., 2001; Gough & Thomas, 2004).

Airedale Terrier	Bobtail
Boston Terrier	Boxer
Bulldog Inglês	Bull Terrier
Doberman	Galgo Afegão
Gran Danois	Malamute do Alaska
Scottish Terrier	Sharpei
Weimaraner	West Highland White Terrier

Tendo em conta o potencial de heritabilidade para desenvolver esta doença, recomenda-se que todos os animais com DG, seus descendentes e familiares directos, sejam afastados de programas de criação e impedidos de cruzar (Gross, Ihrke, Walder & Afforter, 2005; Gortel,



2006). De igual forma, está recomendada a esterilização e castração de todos os animais doentes.

A implementação destas medidas profiláticas permitirá a médio-longo prazo diminuir a perpetuação da predisposição para a doença na descendência e reduzir ou eliminar a incidência da demodectose nas populações caninas (Scott et al., 2001).

### 2.3 Idade

No âmbito da patogenia da DC, é importante clarificar as diferenças fisiopatológicas entre a forma juvenil e a forma adulta desta doença (Mueller, 2004).

Como foi referido anteriormente, a apresentação juvenil da demodectose, encontra-se associada a uma predisposição genética de algumas raças de cães (Scott et al., 2001; Gough & Thomas, 2004), para apresentar uma disfunção no sistema imunitário, que permite a proliferação anómala de ácaros *Demodex canis*.

No que concerne à manifestação clínica da demodectose em idade adulta, na maioria dos casos está associada à co-existência concomitantemente de outras doenças sistémicas e/ou à instituição de terapêuticas imunossupressoras. Relativamente às afecções associadas, o desequilíbrio imunitário causado por algumas doenças internas tais como o hiperadrenocorticism, neoplasias malignas, hipotireoidismo (Scott et al., 2001), *diabetes mellitus* (Shipstone, 2000), leishmaniose (Mozos, Pérez, Day, Lucena & Ginel, 1999; Scott et al., 2001), babesiose ou a ehrliquiose (Tarello, 2007) acabam por contribuir secundariamente para o desenvolvimento e progressão desta doença em idade adulta. Quanto às causas iatrogénicas, a utilização de protocolos terapêuticos que incluam a administração de quimioterápicos citotóxicos ou de corticoterapia prolongada para o tratamento de alergias ou doenças autoimunes, induz um estado de imunossupressão, que acaba por favorecer a emergência da doença. Ainda assim, há ainda quem considere que a demodectose em idade adulta seja o resultado da progressão de uma forma juvenil que recidivou ou que não tenha sido diagnosticada anteriormente (Burrows, 2000).

Cabe ainda referir que, há um número considerável de animais que manifestam a doença em idade adulta, nos quais não é possível detectar em tempo útil a existência de qualquer doença ou factor associado (Mathet et al., 1996; Shipstone, 2000; Scott et al., 2001). Estes casos aparentemente idiopáticos, parecem ser mais frequentes em animais da raça Cocker Spaniel (Gross et al., 2005).

## 2.4 Outros Factores Individuais

Ao longo dos anos foram sendo apontados outros factores predisponentes para o aparecimento e progressão da demodecose. O tipo de pelagem, a nutrição e condição corporal do animal, o estro, o parto, o stress e as endoparasitoses ou outras doenças debilitantes são alguns desses factores (Scott et al., 2001).

Apesar da controvérsia, há quem considere que o comprimento do pêlo, poderá contribuir para o desenvolvimento da doença, pois a demodecose parece ser mais comum em canídeos de pêlo curto (Meireles, 1984; Scott et al., 2001; Asher, Diesel, Summers, McGreevy & Collins, 2009). Segundo Meireles (1984) a aparente predisposição para cães de pêlo curto, estará porventura relacionada com um maior desenvolvimento das glândulas sebáceas registado nestes animais, o que cria condições favoráveis para a proliferação dos ácaros.

Quanto à nutrição e condição corporal, é comum associar a demodecose a animais em mau estado nutricional ou em condições de higiene deficitárias. Embora por vezes essa associação possa estar correcta, contrariamente à crença popular, a demodecose aparece com bastante frequência em animais bem alimentados e sujeitos a boas condições sanitárias (Meireles, 1984; Scott et al., 2001). Segundo Bussi  ras e Chermette (1991), estes ácaros desenvolvem-se melhor em peles com pH alcalino assim sendo, os animais que tomam banho com muita frequência, terão maior probabilidade em padecer desta doença (Mathet et al., 1996). De acordo com Cadiergues e Franc (1995), peles com tendência seborreica favorecem também a multiplicação de ácaros.

O estro, o parto e o stress são condições fisiológicas, que transitoriamente podem provocar uma desregulação no sistema imunitário do animal. Este desequilíbrio imunitário, beneficia a proliferação dos ácaros, podendo contribuir também para a progressão da doença ou até para piorar o quadro clínico de um animal em remissão clínica. Para precaver a recidiva clínica que estas situações podem originar, o plano terapêutico a instituir, deverá incluir a esteriliza  o das cadelas afectadas (Mathet et al., 1996).

Quanto ao sexo do animal, de acordo Cadiergues e Franc (1995) e Scott et al. (2001) não há aparentemente qualquer predisposi  o acrescida de um dos g  neros para desenvolver esta doença.

Importa ainda referir que,    medida que as lesões generalizam ou são agravadas por pioderma ou outra doença sist  mica, os animais tornar-se-ão gradualmente mais imunossuprimidos (Miller, 1995; Scott et al., 2001).

### **3. Apresentação Clínica**

A expressão clínica da DC envolve geralmente diferentes manifestações e formas clínicas, estando reconhecidas consensualmente, conforme a extensão da área afectada, duas entidades clínicas distintas: a forma localizada e a forma generalizada. Consoante a forma clínica apresentada, diferente será a evolução da doença, o prognóstico e as medidas terapêuticas a implementar.

#### **3.1 Forma Localizada**

A forma localizada da demodecose afecta geralmente, cachorros com idade compreendida entre os três e os seis meses de idade, sendo caracterizada pelo aparecimento de pequenos focos de alopecia, ligeiramente eritematosos e na maioria dos casos não pruriginosos (Figuras 8 e 9).

Relativamente à topografia lesional, inicialmente as lesões distribuem-se pelos locais de maior contacto com a progenitora, acometendo com maior frequência a face, a região palpebral ou periocular, as comissuras labiais, o mento e por vezes os membros torácicos (Scott et al., 2001).

Embora de acordo com Mathet et al. (1996), 90-95% dos animais evoluam de forma favorável, curando espontaneamente ao fim de algumas semanas, uma pequena percentagem destes casos localizados poderá evoluir inevitavelmente para a forma generalizada.

Figuras 8 e 9 – Foco de alopecia sugestivo de um quadro de Demodecose Localizada (Adaptado de Medleau & Hnilica, 2006)



#### **3.2 Forma Generalizada**

Ainda que a forma clínica anteriormente descrita tenha uma evolução aparentemente benigna, no cão a DG é uma das afecções dermatológicas mais graves e difíceis de tratar, o que a torna potencialmente fatal (Scott et al., 2001).

Para além de não existir um claro consenso sobre os critérios de distinção entre estas duas formas clínicas, na rotina clínica são por vezes bastante difíceis de diferenciar. De acordo com Mueller (2004) a DG é caracterizada por uma das seguintes situações: envolvimento da totalidade de uma região corporal, presença de mais de cinco lesões focais e/ou existência de um quadro de pododemodectose, no qual pelo menos duas extremidades estejam envolvidas.

Embora inicialmente, as lesões possam estar apenas circunscritas a uma determinada zona corporal, estas tendem a coalescer podendo estender-se rapidamente a vastas áreas corporais, incluindo a cabeça, extremidades e dorso ou mesmo à totalidade do corpo (Scott et al., 2001).

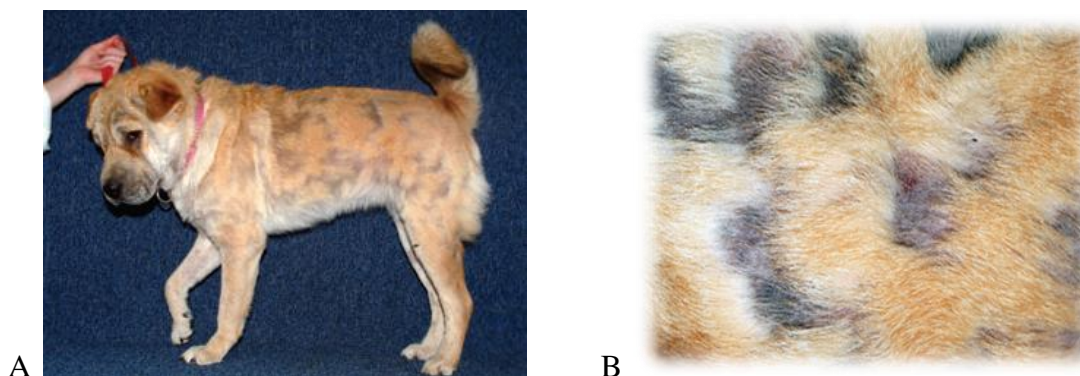
A forma generalizada desta doença pode ser encontrada tanto em cães adultos como em animais jovens. A apresentação juvenil, que afecta predominantemente animais entre os três e os dezoito meses de idade, resulta na maioria dos casos da generalização de lesões localizadas que não curaram espontaneamente. Por seu turno, a manifestação clínica desta doença em idade adulta, aparece geralmente a partir dos quatro anos de idade, encontrando-se ligada à co-existência de doenças concomitantes ou de factores imunossupressores associados (Mathet et al., 1996).

A DG caracteriza-se também por apresentar, consoante a raça ou o grau de contaminação bacteriana, um elevado grau de pleomorfismo clínico (Guaguère & Muller, 2001).

Para o estudo clínico da DG, consideram-se dois tipos distintos: a demodectose seca e a demodectose supurada (Meireles, 1984; Bussi  ras & Chermette, 1991).

A demodectose seca, clinicamente semelhante à forma localizada    uma expressão mais benigna da DG. Os sinais clínicos mais frequentemente encontrados incluem lesões de alopécia não pruriginosas, eritema, hiperpigment  o, seborreia e por vezes comedões (Bussi  ras & Chermette, 1991) (Figura 10).

Figura 10 – Demodectose Generalizada Seca (A e B): lesões de alopécia multifocal num animal adulto (A); pormenor das zonas de lesão exibindo alopécia e hiperpigment  o (B) (Adaptado de Medleau & Hnilica, 2006)



Por outro lado, a expressão clínica da demodecose supurada ou piodemodecose, é o resultado de uma complicação bacteriana que evoluiu e agravou secundariamente um quadro clínico de “demodecose seca”. Segundo Ferrer (2008b) e Lloyd (2009a) a bactéria mais frequentemente isolada nestes casos complicados por pioderma secundária é o *Staphylococcus pseudintermedius*, por vezes associado a *Staphylococcus schleiferi* ou agravado por bactérias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa* ou *Proteus mirabilis*.

Para além das lesões anteriormente descritas, na forma supurada o animal poderá apresentar pápulas, pústulas (superficiais e profundas), crostas, bolhas hemorrágicas, edema, secretar um exsudado sero-sanguinolento e apresentar um prurido intenso (Figura 11).

Figura 11 – Animal com demodecose generalizada, apresentando alopecia, pápulas, crostas e seborreia na cabeça e no pescoço (Adaptado de Medleau & Hnilica, 2006)



Ocasionalmente, as pústulas podem romper-se, havendo acumulação de pús e crostas, o que dá origem a um odor característico a manteiga rançosa (Meireles, 1984).

Num quadro de demodecose supurada, o estado geral do animal encontra-se também gravemente afectado, sendo frequente observar para além das lesões dermatológicas, linfadenomegália, febre, anorexia, desidratação, caquécia e porventura complicações orgânicas diversas, em resultado da absorção contínua de pús (Meireles, 1984).

Sem a instituição de um tratamento apropriado, num quadro de demodecose supurada, o animal poderá evoluir inevitavelmente para uma septicémia, porventura fatal (Mathet et al., 1996).

### 3.3 Formas especiais

#### Pododemodecose

A pododermatite demodécica, também designada por pododemodecose, é uma forma particularmente grave desta doença, na qual as lesões encontram-se confinadas à extremidade de um membro, acometendo por vezes os vários membros do animal (Scott et al., 2001).

Esta apresentação clínica pode ser encontrada isoladamente, envolvida num quadro de DG, ou ainda como sequela de uma DG que não respondeu por completo à terapêutica acaricida (Scott e tal., 2001; Gross et al., 2005). Por essa razão, é importante determinar através da história pregressa se as lesões observadas são o resultado de uma forma generalizada anterior mal curada ou não (Scott et al., 2001).

Em razão da sua particularidade anatómica, o quadro lesional encontra-se frequentemente agravado por contaminação bacteriana secundária, por essa razão em alguns animais, as lesões podem tornar-se crónicas e revelar-se extremamente refractárias à terapêutica (Scott et al., 2001).

Como a pododemodecose afecta preferencialmente a região digital, interdigital e palmar/plantar dos membros (Guaguère & Muller, 2001), a dor e o edema daí resultante, pode ser particularmente aflitivo em animais de grande porte ou raças gigantes como o São Bernardo ou o Dogue Alemão (Mathet et al., 1996).

Consoante a raça e as particularidades lesionais, é comum observarem-se algumas variações no quadro lesional (Guaguère & Muller, 2001). Por um lado, as lesões peri-ungulares caracterizadas pela tumefacção eritematosa, pruriginosa e dolorosa ao redor da unha, são mais frequentes no West Highland White Terrier, Teckel e Doberman (Figura 12).

Figura 12 – Animal com quadro clínico de pododemodecose apresentando tumefacção e eritema ao redor das unhas (Adaptado de Guaguère e Muller, 2001).

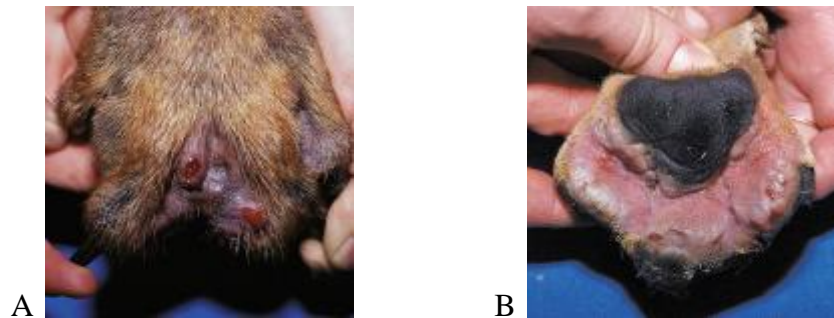


Por seu turno, as lesões interdigitais são caracterizadas pela formação de furúnculos entre os dígitos ou junto às almofadinhas plantares e por lesões eritematosas, por vezes



hiperpigmentadas, um quadro lesional particularmente frequente no Doberman e no Sharpei. (Figura 13).

Figura 13- Quadro de demodecose, apresentando lesões de furunculose, nos espaços interdigitais (A) e ao redor das almofadinhas plantares (B) (Adaptado de Guaguère e Muller, 2001)



Por fim, em resultado de uma complicação bacteriana profunda podem ainda observar-se, em particular nas raças West Highland White Terrier e Scottish Terrier, lesões úlcero-necróticas, que correspondem a uma necrose extensa dos dígitos (Figura 14) (Guaguère & Muller, 2001).

Figura 14 – Quadro de pododemodecose com lesões úlcero-necróticas nos dígitos num West Highland White Terrier (Adaptado de Guaguère e Muller, 2001).



### Otodemodose

Tal como referiram Carlotti e Taillieu-Le Roy (1997), a proliferação de *Demodex canis* pode também contribuir para o desenvolvimento de uma otite externa. A otodemodose corresponde assim a uma forma particular e rara desta doença, que afecta o pavilhão auricular e o conduto auditivo externo, geralmente acompanhada de outras lesões corporais localizadas ou generalizadas. Clinicamente é caracterizada por uma otite eritematosa, com produção abundante de cerúmen amarelo-castanhado (Figura 15) e de acordo com Guaguère e Muller (2001) é aparentemente mais comum no Mastim Napolitano.

Recentemente, Zacché et al. (2009) implicaram também o ácaro *Demodex injai*, como agente causador desta forma clínica em canídeos.

Figura 15 – Otite eritematosa e ceruminosa causada por *Demodex canis*, num Mastim Napolitano (Adaptado de Guaguère e Muller, 2001).



### **Demodecose Oculta**

Existe ainda uma forma clínica mais invulgar desta doença caracterizada clinicamente pela presença de nódulos de pequenas dimensões ou lesões de alopecia irregulares e incompletas (Scott et al., 2001; Gross et al., 2005). Esta apresentação clínica atípica é designada por “demodecose oculta” e é particularmente comum em raças braquicéfalas como o Bulldog Inglês ou Boxer e no Sharpei (Gross et al., 2005).

Nos animais que apresentam esta forma clínica, geralmente os resultados das raspagens revelam-se negativos para ácaros, o que torna invariavelmente necessária a realização de uma biopsia de pele para chegar a um diagnóstico definitivo (Gross et al., 2005). Segundo Gross et al. (2005), as alterações histopatológicas mais sugestivas de demodecose oculta caracterizam-se por lesões de foliculite mural e/ou granuloma parafolicular.

## **4. Plano de Diagnóstico**

Um quadro clínico caracterizado por lesões de alopecia, eritema ou seborreia, eventualmente acompanhado por prurido variável e agravado por sinais clínicos de piodermite secundária, com pústulas ou bolhas hemorrágicas, é sugestivo de uma DG. No entanto, há um conjunto variado de doenças que poderão também apresentar um quadro clínico semelhante. Assim sendo, será necessário elaborar uma lista de diagnósticos diferenciais, na qual deverão constar as doenças elencadas na Tabela 3.



Tabela 3 – Lista de diagnósticos diferenciais perante um quadro clínico compatível com Demodecose Generalizada (Adaptado de Scott et al., 2001)

<b>Pioderma Bacteriana</b>	<b>Dermatofitose</b>
<b>Atopia</b>	<b>Leishmaniose</b>
<b>Endocrinopatias</b>	<b>Sarna Sarcóptica</b>
<b>Celulite Juvenil</b>	<b>Dermatite de contacto</b>
<b>Complexo Pênfigo</b>	<b>Lupus Eritematoso Cutâneo</b>

Posto isto, a única maneira de alcançar um diagnóstico definitivo que permita confirmar ou excluir o diagnóstico clínico presuntivo de demodecose, pressupõe a realização de exames complementares de forma a detectar ácaros *Demodex* sp. nas lesões do animal.

#### 4.1 Raspagem Cutânea

A raspagem cutânea (RC) profunda, é considerada o exame de eleição para o diagnóstico da demodecose. Com uma sensibilidade de 100% (Bensignor, 2003; Saridomichelakis, Koutinas, Farmaki, Leontides & Kasabalis, 2007), quando correctamente realizada e interpretada, é a forma mais fácil e célere de estabelecer um diagnóstico final.

#### Execução Técnica

Para proceder à raspagem é necessário utilizar o seguinte material: microscópio óptico, lâmina de vidro e lamela, um líquido esclarecedor [óleo mineral, hidróxido de potássio (KOH) a 10% ou lactofenol d'Amman], e uma lâmina de bisturi (Madeira de Carvalho, 2000). Dada a localização profunda de *Demodex canis* e de *Demodex injai*, de forma a obter uma boa RC é da maior importância penetrar em profundidade na pele.

Tal como exemplifica a Figura 16, a técnica é de fácil de execução. Com uma mão comprime-se firmemente a pele sobre a lesão suspeita, adicionando previamente uma gota de óleo mineral ou lactofenol sobre a mesma. A compressão irá favorecer a extrusão dos folículos pilosos, o que facilita a saída do parasita (Lopez, 2003).

Figura 16 – Forma correcta de realizar uma raspagem cutânea profunda: compressão e raspagem até hemorragia capilar (Adaptado de Tater & Patterson, 2008)



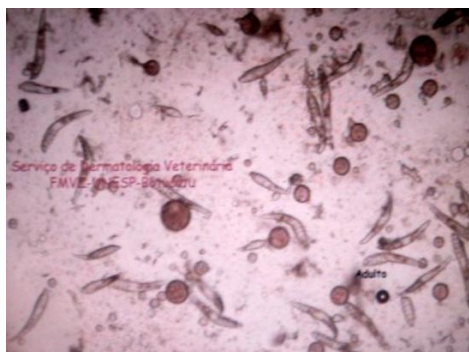
A outra mão, servindo-se da lâmina de bisturi irá efectuar raspagens seriadas sobre a superfície cutânea na direcção do crescimento do pêlo, até surgir uma ligeira hemorragia capilar, a qual atesta a profundidade da raspagem.

Este procedimento deverá ser repetido pelo maior número de lesões possível. O material recolhido é em seguida depositado sobre uma lâmina de vidro, homogeneizado com óleo mineral, KOH (para dissolver as crostas) ou lactofenol, monta-se a preparação e observa-se posteriormente ao microscópio, a baixas ampliações (40 a 400x) e com o diafragma fechado (Bettenay & Mueller, 2005).

### Interpretação dos resultados

Durante a observação do produto das raspagens, é importante prestar atenção à quantidade de ácaros observados e à presença das distintas formas larvares. O diagnóstico final de demodecose é estabelecido mediante a observação ao microscópio de um elevado número de ácaros adultos, ou através da detecção de um aumento da relação entre as formas imaturas e adultas de *Demodex* sp. no produto das raspagens (Scott et al., 2001)(Figura 17).

Figura 17 – Raspagem Cutânea profunda positiva para *Demodex canis*. (Cortesia do Serviço de Dermatologia da FMVZ/UNESP, Botucatu - SP)



Ocasionalmente, poder-se-á detectar apenas um ácaro adulto no produto de raspagem. Embora durante muitos anos, a detecção de um único ácaro *Demodex* sp. tenha sido considerado um achado normal (Scott et al, 2001), de acordo com Fondati et al. (2010) tal achado não deverá ser ignorado e perante essa situação, o animal deverá submeter-se a múltiplas raspagens antes da possibilidade de demodecose ser totalmente excluída (Gortel, 2006).

A escolha do local a avaliar é muito importante, pelo que esta técnica deverá ser aplicada perante situações em que haja manifestamente um quadro clínico suspeito, com lesões focais de alopecia, eritema, comedões (Fontaine, 2008) ou pápulas e pústulas (Mueller, 2008b). Não obstante, regiões extremamente delicadas, deverão ser evitadas, pois a hemorragia daí resultante poderá tornar difícil a interpretação dos resultados (Scott et al., 2001).

### **O caso do *Demodex injai***

Em caso de suspeita de demodecose por *Demodex injai*, as raspagens devem ser efectuadas sobre a região dorso-lombar, pois os ácaros desta espécie são encontrados em maior número nessa região (Ferrer, 2008a; Ordeix et al., 2009).

### **Monitorização**

Esta técnica é igualmente utilizada para avaliar a eficácia da terapêutica, servindo para monitorizar a resposta do animal ao tratamento e a sua evolução até atingir a cura parasitológica. Recomenda-se que, com uma frequência quinzenal ou mensal, as lesões sejam sistematicamente reavaliadas e sejam realizadas novas raspagens sobre os locais anteriormente avaliados, até obter consecutivamente três RC negativas para *Demodex* sp. (Ettinger & Feldman, 2005; Mueller, 2008).

## **4.2 Tricograma**

A tricografia é uma outra técnica, especialmente indicada para animais que apresentam hiperqueratose folicular (*hair casts*) (Scott et al., 2001), frequente em raças como o Bobtail ou o Galgo Afegão (Guaguère & Muller, 2001).

Esta técnica, revela-se também particularmente útil perante situações nas quais a realização de uma raspagem de pele, poderia ser demasiado traumatizante ou difícil de executar. Animais com lesões em áreas sensíveis e delicadas do corpo (como as regiões interdigital, periocular ou peribucal), são o exemplo típico dessas situações.

Em animais não cooperantes, irrequietos ou agressivos, difíceis de conter e estabilizar correctamente para realizar uma raspagem, o tricograma poderá também ser uma ferramenta a ter em consideração (Gortel, 2006; Tater & Patterson, 2008).

Esta técnica consiste na pesquisa de ácaros *Demodex* sp. numa preparação microscópica contendo folículos pilosos, recolhidos por tracção com uma pinça hemostática em lesões cutâneas suspeitas (Bettenay & Mueller, 2005).

Embora na presença de animais altamente infestados, seja possível encontrar aderentes aos folículos pilosos um elevado número de ácaros, esta técnica apresenta uma menor sensibilidade diagnóstica (Bensignor, 2003; Saridomichelakis et al., 2007), pelo que falsos negativos poderão ser encontrados perante quadros clínicos ligeiros. Portanto, um tricograma negativo para *Demodex canis.*, deverá ser sempre que possível consubstanciado com os resultados das RC, antes de se poder excluir a Demodecose do diagnóstico final.

#### **4.3 Biopsia de Pele - Histopatologia**

A biopsia de pele e a avaliação histopatológica de amostras cutâneas, afiguram-se como uma alternativa a ter em conta, perante quadros dermatológicos suspeitos, sobre os quais não é possível ou apropriado realizar uma RC.

Contudo, para além de mais invasiva do que as técnicas anteriormente descritas, esta técnica de diagnóstico apresenta como inconvenientes, o preço e a necessidade de em certas situações ter de anestesiá-lo ou sedar o animal, para proceder à recolha das amostras cutâneas.

#### **Indicação e execução da técnica**

A recolha de amostras deverá incidir sobre várias lesões e a biopsia poderá realizar-se sobre focos de alopecia, placas, nódulos de origem desconhecida (Gross et al., 2005), ou lesões crónicas e fibróticas presentes num quadro de pododermatite, com suspeita clínica de pododemodose.

Esta técnica está igualmente recomendada para animais de raças específicas, tais como o Sharpei (Bettenay & Mueller, 2005; Ferrer, 2008a), Bobtail ou Scottish Terrier (Bettenay & Mueller, 2005). Nestas raças, embora o quadro clínico possa revelar-se altamente sugestivo para demodecose, na maioria das vezes, as RC afiguram-se negativas para *Demodex* sp. No caso do Sharpei, acredita-se que tal achado poderá resultar de uma maior espessura da pele, associada a uma localização mais profunda e tortuosa dos folículos pilosos (Guaguère & Muller, 2001; Bettenay & Mueller, 2005).

#### **Alterações Histopatológicas**

Em casos positivos para *Demodex* sp., no exame histopatológico das amostras recolhidas, encontrar-se-ão folículos pilosos repletos de ácaros e detritos celulares no seu interior (Figura 18) (Scott et al., 2001). Ocasionalmente, os folículos poderão estar dilatados e porventura

roturados, evidenciando ácaros livres na derme envoltos numa reacção piogranulomatosa ou pustular (Figura 19) (Gross et al., 2005).

Figura 18 – Alterações histopatológicas na Demodecose: folículo piloso distendido contendo ácaros no seu interior. Coloração com Hematoxilina e Eosina (H&E), Ampliação 100x

(Cortesia do Dr. Hugo Pissarra, Sector de Anatomia Patológica da FMV/UTL)

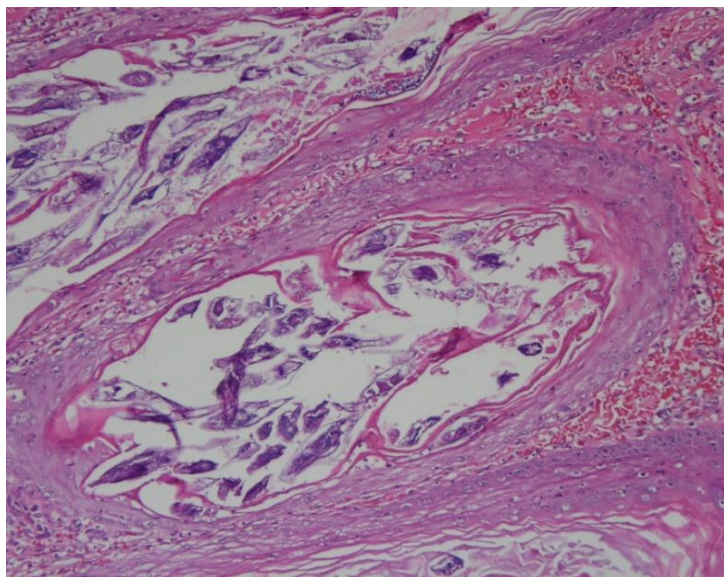
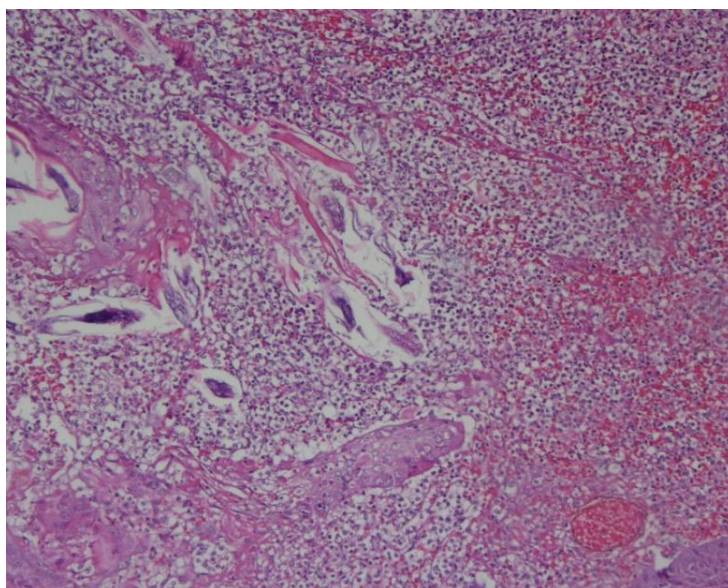


Figura 19 – Alterações histopatológicas na Demodecose: lesões de furunculose, com rotura de folículos e libertação de ácaros na derme com consequente reacção granulomatosa perifolicular. Coloração H&E, Ampliação 100x.

(Cortesia do Dr. Hugo Pissarra, Sector de Anatomia Patológica da FMV/UTL)



Em corte histológico, são três os padrões inflamatórios mais comuns na DC: foliculite e furunculose, foliculite mural e/ou granuloma parafoficular (Gross et al., 2005), os quais podem surgir isoladamente ou em simultâneo.

A furunculose e a foliculite são as alterações mais frequentemente encontradas. A furunculose consiste na rotura de folículos pilosos e consequente libertação dos ácaros na derme, ao invés a foliculite caracteriza-se por uma extensa inflamação pustular e piogranulomatosa, formada por um largo número de linfócitos e plasmócitos que circunda os folículos pilosos e as glândulas anexas (Gross et al., 2005). Os diagnósticos diferenciais para um quadro de foliculite e furunculose, para além da demodecose, incluem a dermatofitose (Gross et al., 2005).

Relativamente à foliculite mural ou foliculite de interface, que acompanha a fase activa desta doença, está descrita como uma infiltração linfocítica no folículo piloso, ao nível do infundíbulo e istmo, geralmente acompanhada por alterações degenerativas ou apoptóticas nos queratinócitos ou por incontinência pigmentar na derme perifolicular (Caswell et al., 1997).

Os granulomas parafoficulares ou piogranulomas são raros, porém característicos, encontrando-se geralmente associados aos casos de “demodecose oculta”. Na maioria dos casos compatíveis com este quadro histopatológico, existe um predomínio de células gigantes, agrupadas em torno de fragmentos de *Demodex* sp. junto às glândulas sebáceas ou folículos pilosos associados. (Gross et al., 2005).

Apesar da elevada sensibilidade desta técnica, não existe aparente correlação entre o padrão histopatológico dominante, contemplado na biopsia e a gravidade da apresentação clínica manifestada pelo animal (Day, 1997).

#### **4.4 Outras Técnicas**

Embora geralmente apresentem uma menor sensibilidade e fiabilidade, estão descritas outras técnicas que, porventura poderão ser implementadas em determinados casos, complementando ou até esclarecendo os resultados alcançados com as técnicas anteriormente enunciadas. Essas técnicas incluem a avaliação do exsudado, a impressão com fita adesiva e a zaragatoa auricular.

##### **Impressão directa do exsudado**

Perante um quadro dermatológico suspeito, agravado por lesões de pioderma profunda, apresentando pústulas exsudativas e tractos fistulosos, a impressão directa do exsudado afigura-se como uma alternativa a ter em conta. Segundo Saridomichelakis et al. (2007) esta

técnica, tal como a RC, apresenta uma sensibilidade de 100% na detecção de *Demodex* sp. A impressão directa do exsudado permite também detectar a forma das bactérias envolvidas na piodemodecose, o que pode ser útil no momento de decidir qual a estratégia de antibioterapia a instituir.

### **Zaragatoa auricular - otodemodecose**

Tal como foi referido anteriormente, os ácaros *Demodex* sp. podem também estar implicados como agentes de uma otite externa (Carlotti & Taillieu-LeRoy, 1997; Zacché et al., 2009). Assim sendo, perante casos suspeitos de otite externa com demodecose associada, a recolha por zaragatoa auricular e análise de uma amostra do exsudado poderá porventura detectar a existência de *Demodex* sp. no conduto auditivo (Bourdeau & Bruet, 2008; Tater & Patterson, 2008).

### **Detecção de *Demodex cornei***

De forma a aferir a presença de *Demodex cornei*, ácaro que habita nas camadas mais superficiais da pele (Chesney, 1999), a impressão directa com fita adesiva sobre as lesões suspeitas, e posterior avaliação microscópica, parece ser a técnica mais indicada (Tater & Patterson, 2008). Não obstante, esta espécie poderá também ser identificada através de raspagem cutânea superficial (Saridomichelakis et al., 1999).

## **4.5 Análises laboratoriais**

Embora a utilização de exames laboratoriais de rotina para o diagnóstico de demodecose não tenha utilidade de maior, estas provas podem revelar-se bastante úteis, nomeadamente para detectar doenças associadas à manifestação da doença em idade adulta.

Assim sendo, perante todo e qualquer animal apresentando demodecose em idade adulta, é recomendada a realização de exames laboratoriais, que incluam pelo menos um hemograma, um perfil bioquímico e porventura provas endócrinas específicas que avaliem a função tiroideia e/ou adrenal, de forma a detectar eventuais doenças associadas tais como hipotiroidismo ou hiperadrenocorticismismo (Scott et al., 2001).

## 5. Plano Terapêutico

### 5.1 Forma Localizada

A maioria dos animais com lesões localizadas, curam espontaneamente ao fim de algumas semanas, não requerendo portanto a instituição de um tratamento acaricida (Mathet et al., 1996; Scott et al., 2001). Scott et al. (2001) sublinham que, nesta fase a implementação de um tratamento acaricida não parece evitar a generalização das lesões, acrescentando ainda, não existir qualquer diferença entre a taxa e o tempo de cura de animais tratados e aqueles que ficaram por tratar. A opção pelo não tratamento, contribui também para evitar o aparecimento precoce de fenómenos de resistência às moléculas acaricidas e permite identificar atempadamente a generalização das lesões (Mueller, 2004).

Porém, no caso de se optar por tratar o animal, está indicada a aplicação diária localmente sobre as lesões, de um gel de peróxido de benzoílo ou mupirocina. Optando por este tratamento, convém alertar o proprietário para a possibilidade de o quadro clínico se agravar transitoriamente nas primeiras semanas de tratamento (Scott et al., 2001; Mueller, 2004).

Mesmo sem instituir um tratamento, o estado geral do animal deverá ser vigiado e acompanhado com regularidade pelo veterinário, de forma detectar precocemente eventuais sinais de generalização da doença que imponham a instituição imediata de um tratamento.

### 5.2 Forma Generalizada

Uma vez estabelecido o diagnóstico final, urge implementar o plano terapêutico mais adequado. Desde o momento em que esta dermatose foi reconhecida como tal, foram inúmeras as moléculas e os regimes terapêuticos ensaiados e utilizados para o seu tratamento. Em termos históricos, os primeiros produtos a serem utilizados especificamente para o tratamento da DG incluem o benzoato de benzilo éter e alguns compostos organofosforados de que são exemplo o *Ronnel* (Fenchlorphos), *Neguvon* (Trichlorphon) ou o Phosalone (Meireles, 1984). Estes compostos, formulados e instituídos sob diversos regimes terapêuticos, embora apresentassem bons níveis de eficácia terapêutica (Bussiéras & Chermette, 1991), comportavam concomitantemente riscos toxicológicos graves. Por essa razão, actualmente já não se encontram em comercialização, tendo sido gradualmente substituídos por alternativas terapêuticas mais seguras como o amitraz ou as lactonas macrocíclicas (Mueller, 2004).

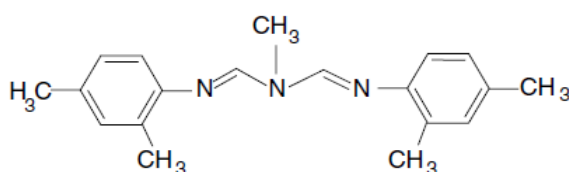


## 5.2.1 Amitraz

### 5.2.1.1 Generalidades

Amitraz é a denominação comum da molécula, [*N'*-(2,4-dimetilfenil)-*N*-[(2,4-dimetilfenil)imino]metil]-*N*-metilmetanimidamida] (Figura 20). Esta substância é um insecticida e acaricida do grupo das formamidinas, tendo sido o primeiro fármaco devidamente licenciado para o tratamento da DG (Scott et al., 2001).

Figura 20 – Estrutura Química do Amitraz (Adaptado de Beugnet, 2004)



Contrariamente a outros compostos insecticidas/acaricidas com acção neurotóxica directa, as suas propriedades farmacológicas não interferem directamente sobre a condução do impulso nervoso (Beugnet, 2004). Este fármaco inibe a síntese de prostaglandinas, assim como a actividade da monoamino oxidase (MAO), actuando directamente sobre o sistema adrenérgico como agonista para os  $\alpha_2$  adreno-receptores (Mueller, 2004). Crê-se ainda que as suas propriedades farmacológicas irão interferir com a actividade da octopamina, molécula que desempenha um importante papel neuro-hormonal nos ácaros, repercutindo-se em alterações nutritivas, reprodutivas e de prolificidade, que culminarão na morte destes organismos (Beugnet, 2004). Como resultado de um efeito eminentemente subletal, o amitraz parece ter uma acção mais lenta do que outros insecticidas (Beugnet, 2004).

No mercado português, para o tratamento da DC, encontram-se disponíveis várias formulações contendo amitraz nomeadamente, soluções a aplicar topicamente sob a forma de banhos, coleiras impregnadas com amitraz ou ainda em unção punctiforme.

### 5.2.1.2 Tratamento tópico sob a forma de banhos

Durante muito tempo, o tratamento tópico com amitraz, sob a forma de banhos, foi o único protocolo autorizado para o tratamento da DG canina na Europa e América do Norte (Scott et al., 2001). Na América do Norte, este composto é comercializado sob a denominação Mitaban<sup>®</sup> (Pfizer), contendo amitraz a 19,9%, xilol e óxido de propileno (Folz, Kakuk, Henke, Rector & Tesar, 1984; Miller, 1995), estando autorizado para o tratamento da DG em

animais com idade superior a quatro meses, através da aplicação de banhos numa frequência quinzenal, com amitraz diluído a uma concentração de 250 ppm (ou 0,025%), geralmente durante três a seis tratamentos (Folz et al., 1984; Scott et al., 2001).

Contrariamente à realidade norte-americana, na maioria dos países europeus, os banhos com amitraz, são aplicados a concentrações superiores, com 0,05 a 0,1% de substância activa, geralmente com uma periodicidade semanal (Bussièras & Chermette, 1991; Miller, 1995).

No contexto português, embora esteja recomendada a aplicação de banhos terapêuticos com o produto apropriado, com amitraz a 0,025- 0,05% semanalmente (Meireles, 1984), é frequente recorrer-se à utilização extra-indicações (“*extra-label*”) de TakTic® (Intervet). Este medicamento contém amitraz a 12,5% e apesar de ter indicação terapêutica para o tratamento de ectoparasitoses em animais de produção (APIFARMA, 2007) é frequentemente utilizado em regime *extra-label* na preparação de soluções diluídas de amitraz para o tratamento da DC, sob diferentes concentrações.

Optando pelo protocolo terapêutico defendido por Folz et al. (1984) e Scott et al. (2001), a taxa de sucesso e eficácia terapêutica é bastante variável, podendo oscilar entre 0 e 90% de eficácia (Scott et al., 2001; Mueller, 2004).

Com o intuito de aumentar a eficácia e a taxa de sucesso deste fármaco no tratamento da demodecose, são por vezes ensaiados protocolos terapêuticos *extra-label* com variações e adaptações circunstanciais ao protocolo autorizado. As modificações e adaptações introduzidas no protocolo terapêutico, incluem o aumento da frequência de administração de banhos (de quinzenal para semanal ou mesmo bi-semanal) e/ou o aumento da concentração da substância activa em solução (aplicando amitraz a concentrações superiores a 0,05%) (Burrows, 2000).

Embora a utilização *extra-label* de amitraz a altas concentrações apresente vantagens terapêuticas, não está isenta de riscos na medida em que, pode também contribuir para aumentar a incidência de reacções adversas (Scott et al., 2001), acrescentando ao perigo de intoxicação, o aumento no custo e no labor do tratamento (Mueller, 2004).

Tal como ilustra a figura 21, a aplicação dos banhos terapêuticos é uma operação complexa e laboriosa, pelo que as recomendações indicadas no Quadro 2, devem ser criteriosamente seguidas.

Figura 21 – Ilustração representativa dos cuidados a ter e posturas a evitar na aplicação de banhos terapêuticos em canídeos (Adaptado de Boule e Bill).



A solução de amitraz, pode também utilizar-se para tratar formas clínicas especiais, como a otodemodectose. Para tal é necessário preparar uma solução adequada, diluindo para esse efeito 1ml de solução de amitraz a 12,5%, em 30ml de óleo mineral ou propilenoglicol. A partir daí, porventura associado a um ceruminolítico, a solução deverá ser instilada duas a três vezes por semana no interior do conduto auditivo (Mathet et al., 1996).

No que concerne a eficácia do amitraz, ao longo dos anos vários estudos foram sendo ensaiados de forma a avaliar a eficácia dos banhos terapêuticos com amitraz no tratamento da DG, sob variadíssimas modalidades e avaliando diversos parâmetros terapêuticos (Mueller, 2004).

Por exemplo Medleau e Willemse (1995), avaliaram a eficácia do tratamento diário utilizando amitraz a 0,125%, aplicado alternadamente sobre cada metade do corpo em 32 animais com DG refractários à terapia convencional com amitraz. Nesse estudo, a taxa de sucesso terapêutico atingiu 73% dos animais (Mueller, 2004).

Mais tarde, Hugnet, Bruchon-Hugnet, Royer e Bourdoiseau (2001) demonstraram que, a aplicação semanal de uma solução de amitraz a 1,25% sob a forma de banhos, a cães refractários ao tratamento convencional com amitraz a 0,05%, apresentou uma eficácia de 100%, ao fim de três semanas de tratamento. Não obstante, para reverter os sinais de intoxicação aguda por amitraz, seria necessário administrar concomitantemente antídotos específicos, antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, Atipamezol e Ioimbina. Enquanto o atipamezol deverá ser administrado imediatamente após o banho, por via intramuscular (IM) (0,1mg/kg), a Ioimbina (0,1mg/kg/SID) em comprimidos, poderá ser administrada pelo proprietário nos três dias subsequentes.

Quadro 2 – Recomendações e forma de actuar para maximizar a eficácia terapêutica da aplicação de banhos de amitraz (Adaptado de Folz et al., 1984; Scott et al., 2001; Tater & Patterson, 2008).

- Canídeos de pêlo médio ou comprido deverão ser previamente tosquiados, o que favorece o contacto entre o produto e a pele, permitindo uma melhor penetração do produto no interior dos folículos pilosos.
- Antes de cada tratamento, remover sempre que possível as crostas do corpo do animal.
- Geralmente no dia anterior ao banho com amitraz, o animal deverá ser pré-tratado com um champô anti-séptico/antibacteriano (peróxido de benzoílo), o qual ajudará a remover os resíduos e a diminuir a população microbiana à superfície da pele (*flushing* folicular). Ao terminar esta operação, o animal deverá ser convenientemente seco.
- A preparação da diluição a partir da solução-mãe concentrada, deverá respeitar na íntegra, as instruções fornecidas pelo operador no folheto informativo, utilizando preferencialmente água quente para esse propósito. A solução aplicada é extemporânea, realizada apenas para o momento do banho, na medida em que se degrada rapidamente por oxidação à radiação u.v., originando subprodutos tóxicos e menos eficazes. Findo o tratamento, o excedente de solução não utilizado, deverá ser eliminado, repetindo-se todo procedimento de diluição nas aplicações futuras (Guaguère et al., 2008).
- A pessoa responsável pela aplicação do banho, deverá utilizar luvas de borracha no manuseamento da solução, bem como vestuário de protecção apropriado.
- O produto deverá aplicar-se, humedecendo e esfregando repetidamente com uma esponja ou escova ao longo de todo o corpo do animal. Ao longo desta operação, deve-se evitar o contacto entre o produto e os olhos ou mucosas do animal, para esse efeito poder-se-á aplicar uma pomada oftálmica protectora.
- Durante o banho, o animal deverá posicionar-se em estação para que a solução possa actuar e alcançar as extremidades do corpo. Em caso de pododemodectose, no decorrer do tratamento, os membros deverão estar imersos num recipiente contendo amitraz, sendo gentilmente massajados para permitir a penetração do produto.
- Dever-se-á deixar que o produto actue no corpo, sem passar por água limpa, permitindo que seque naturalmente ao ar ambiente. É importante impedir que o animal lamba ou ingira o produto, para isso poderá ser necessário a colocação de um colar isabelino.
- Evitar que o animal se molhe no período entre dois banhos terapêuticos sucessivos.
- Após a obtenção consecutiva de dois resultados negativos em raspagens cutâneas de controlo, os banhos deverão ser continuados por uma última vez.
- Aquando da observação de sinais de intoxicação por amitraz, poderá ser necessário a administração imediata de um antagonista alfa<sub>2</sub>-adrenérgico, ou em alternativa pré-medicação dos animais nos quais esse problema fora observado de forma consistente.
- No tratamento da demodectose, a utilização em simultâneo de banhos de amitraz juntamente com lactonas macrocíclicas é desencorajada, devendo por isso ser evitada.

Hugnet et al. (2001) concluem que, embora o tratamento tópico com amitraz em concentrações elevadas (1,25%) associado à administração de um antídoto, não seja a opção terapêutica de eleição na maioria dos casos, afigura-se como uma interessante alternativa, pois conduz à cura permanente sem aparente recidiva.

Mais recentemente Mueller (2004), realizou um estudo retrospectivo global, no qual compilou os resultados de vários estudos que foram avaliando ao longo dos anos a eficácia terapêutica do amitraz no tratamento da DG, empregue a concentrações variáveis de 0,025% a 0,06%, em aplicações semanais ou quinzenais. As suas conclusões estão reunidas na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados de um estudo retrospectivo global que avalia a eficácia terapêutica do amitraz no tratamento da Demodecose Generalizada Canina (Adaptado de Mueller, 2004)

Parâmetros Terapêuticos	Demodecose Generalizada: forma juvenil e adulta	Demodecose em idade adulta
Nº total de cães	693	72
Animais em remissão clínica e parasitológica pós-terapêutica (%)	452 (65%)	23 (32%)
Casos Recidivados (%)	96 (14%)	22 (31%)
Sem Resposta ao tratamento (%)	38 (5%)	6 (8%)
Outras razões para evolução negativa (%)	107 (15%)	21 (29%)

Em termos gerais, tal como alude a Tabela 4, de um total de 693 animais avaliados e tratados topicamente com banhos de amitraz, 452 (65%) lograram alcançar a remissão clínica e parasitológica desta doença.

Não obstante, esse estudo realçou também que, os animais com demodecose em idade adulta, não responderam tão favoravelmente ao tratamento com amitraz, na medida em que desse grupo apenas 32% dos animais alcançaram a remissão clínica e parasitológica (Mueller, 2004), o que vai de encontro à ideia inicialmente defendida de Shaw e Foster (2000). O aparente insucesso terapêutico registado em adultos, poderá estar relacionado segundo Mueller (2004), com o elevado número de casos recidivados (31%), aliado a outros factores associados (29%), como sejam a interrupção prematura do tratamento ou a co-existência de outras doenças debilitantes subjacentes.

O tratamento acaricida assente na aplicação de banhos terapêuticos é uma operação laboriosa e por vezes bastante prolongada no tempo, o que requer a disponibilidade e a colaboração total por parte do proprietário. No entanto, nem sempre o proprietário do animal colabora da

forma mais expectável sendo este um dos principais factores que pode conduzir à interrupção prematura do tratamento e por conseguinte ao insucesso terapêutico ou à recidiva da doença. Para além do empenho do proprietário, contribuem também para a ineficácia dos banhos terapêuticos com amitraz, os erros operacionais na aplicação do tratamento, nomeadamente o contacto inadequado com a solução acaricida, a ocorrência de banhos entre tratamentos ou a utilização de soluções degradadas com menor poder terapêutico (Burrows, 2000).

Apesar de tudo, a utilização de amitraz, sob a forma de banhos terapêuticos, apresenta bons níveis de eficácia terapêutica, sendo considerada portanto uma boa opção para o tratamento da DG (Mueller, 2004), especialmente recomendado para a manifestação juvenil desta doença.

Não obstante, em animais com demodecose manifestada em idade adulta, casos agravados com pioderma e particularmente em animais com lesões de pododemodecose, nos quais a terapêutica com banhos de amitraz apresenta uma menor eficácia, com baixos índices de cura parasitológica e de sucesso terapêutico, será plausível recorrer a outras opções terapêuticas (Burrows, 2000).

#### **5.2.1.3 Tratamento com amitraz sob a forma de coleira**

Tal como foi referido, o amitraz encontra-se também formulado em coleiras para cães impregnadas com 9% de substância activa, actuando através de um mecanismo de libertação lenta. Sob essa formulação estão disponíveis no mercado português, as seguintes marcas comerciais: Ectodex<sup>®</sup> (Alfamed Laboratoires), Tickamit<sup>®</sup> (Quifipor) e Preventic<sup>®</sup> (Virbac) (B. Braz, comunicação pessoal, Outubro 25, 2009). A coleira Preventic<sup>®</sup> é a única apresentação comercial deste tipo, licenciada para o tratamento da DC, recomendada para uma frequência de aplicação mensal (APIFARMA, 2007).

Apesar da simplicidade de aplicação, a utilização deste produto para o tratamento da demodecose parece ser ineficaz (Larsson & Otsuka, 2000; Scott et al., 2001). Hnilica, Little, Medleau e Lower (2003) acrescentam ainda que, em animais com DG a sua utilização, como complemento ao tratamento com ivermectina ou banhos de amitraz, não trouxe qualquer melhoria acrescida na taxa de sucesso terapêutico.

Por vezes sucede ainda que, alguns animais em especial os cachorros, acabam ingerindo parte ou a totalidade deste tipo de coleira. Dado que o amitraz apresenta uma DL50 de 100mg/kg por administração oral (Meireles, 1984; Murphy, 2000), a ingestão de coleiras, está muitas vezes associada à intoxicação acidental destes animais (Murphy, 2000; Hnilica et al., 2003).

Assim sendo a aparente ineficácia terapêutica e o risco de intoxicação aguda, fazem com que esta formulação não seja uma opção a ter em conta para o tratamento da DC.

#### **5.2.1.4 Tratamento tópico utilizando uma unção punctiforme: Promeris Duo®**

Foi recentemente introduzido no mercado europeu e nacional, um inovador medicamento de uso veterinário, o Promeris Duo® (Fort Dodge), encontrando-se actualmente licenciado para o tratamento da DC.

O Promeris Duo®, contém amitraz a 0,15% e metaflumizona, combinando as suas propriedades farmacológicas no controlo de ácaros e carraças, pulgas e piolhos, respectivamente. Esta formulação apresenta-se sob a forma de pipetas, a aplicar por unção punctiforme directamente sobre a pele do animal, na região da nuca, em canídeos com idade superior a oito semanas (European Medicines Agency [EMA], 2009).

Fourie, Kok, du Plessis e Rugg (2007) foram os primeiros a avaliar a eficácia deste produto no tratamento da DG canina, ensaiando para tal a instituição de dois regimes terapêuticos distintos, quinzenal e mensal. Ao fim de três meses de tratamento, para além de uma melhoria clínica dos animais, registou-se uma eficácia terapêutica conforme o regime terapêutico mensal ou quinzenal, > 94% e > 99%, respectivamente. No que diz respeito à taxa de sucesso terapêutico, assente na cura parasitológica do animal, registou 42,9% no regime mensal e 62,5% no regime de tratamento quinzenal.

Mais recentemente, Rosenkratz (Rosenthal, 2009) avaliou a segurança, eficácia e o sucesso terapêutico da utilização este produto, num regime de tratamento quinzenal. Os resultados preliminares deste estudo parecem apontar para uma eficácia terapêutica excelente, com uma taxa de sucesso de 92,3%, quando empregue em animais com demodecose juvenil, após sessenta dias de tratamento. Todavia, na presença de animais com manifestação clínica da doença em idade adulta, os níveis de eficácia foram menores, registando apenas 45% de taxa de sucesso terapêutico, durante igual período de tempo.

Rosenkratz acrescenta que, apesar da baixa incidência de reacções adversas registadas, de acordo com os proprietários, após a aplicação do produto foi possível observar-se ocasionalmente letargia, diarreia ou vômito. Não obstante, segundo Pollet, Boeckh e Cobb (2009), tais reacções dever-se-ão à ingestão acidental do produto ou à incorrecta aplicação do mesmo e não à absorção dérmica do fármaco (Delay, Lacoste, Mezzasalma & Blond-Riou, 2007), reafirmando a importância da correcta aplicação deste produto e a necessidade de seguir atentamente as recomendações do fabricante.

Rosenkratz acrescenta ainda que foi encontrado um animal, com uma esfoliação cutânea no local de aplicação do produto, histologicamente consistente com pênfigo foliáceo, o que porventura poderá resultar de uma reacção adversa ao medicamento (Rosenthal, 2009).

Apesar de não estar recomendado utilizá-lo simultaneamente com outros produtos que contenham amitraz (APIFARMA, 2007), Pollet et al. (2009) verificaram que, a utilização de

Promeris Duo<sup>®</sup> em cães concomitantemente tratados com colares de amitraz (Preventic<sup>®</sup>, Virbac), não causa qualquer reacção adversa por sobredosagem.

Embora ainda não existam estudos que incidam sobre a sua avaliação clínica a longo prazo, Promeris Duo<sup>®</sup> é fácil de administrar, aparentemente eficaz e seguro, o que o torna um medicamento a ter em conta para o tratamento da DG canina. (Fourie et al., 2007; Rosenthal, 2009).

#### **5.2.1.5 Algumas considerações acerca do tratamento com amitraz**

Como foi mencionado anteriormente, a ingestão acidental de coleiras acaricidas ou mesmo a utilização *extra-label* de soluções de amitraz a elevadas concentrações, pode repercutir-se num agravamento das reacções adversas manifestadas pelo animal (Scott et al., 2001), reflectindo-se porventura na manifestação de sinais de intoxicação (Hugnet et al., 2001).

Scott et al. (2001) sublinham que, a maioria das reacções adversas são temporárias e apresentam uma baixa incidência, quando são empregues concentrações de amitraz inferiores a 0,125%. De acordo com Folz et al. (1984), as reacções adversas mais comuns incluem sedação e prurido, transitórios, especialmente após o primeiro tratamento tópico com amitraz (Scott et al., 2001). Excepcionalmente, perante situações de maior gravidade, poder-se-á presenciar um quadro de intoxicação, no qual o animal poderá apresentar entre outros os seguintes sinais clínicos: bradicardia, hipotermia, hipotensão, vômito, poliúria, bradipneia ou hiperglicémia (Scott et al., 2001; Manoel, 2008).

Estas reacções adversas são o resultado dos efeitos  $\alpha_2$ -adrenérgicos potenciados pelo amitraz (Beugnet, 2004). Assim sendo, a utilização concomitante de agentes anestésicos  $\alpha_2$ -agonistas, tais como xilazina ou medetomidina, deverá ser feita com precaução, pois poderá potenciar os efeitos do amitraz (Manoel, 2008).

A utilização de amitraz não está recomendada em canídeos da raça Chihuahua, assim como em cães de pequeno porte ou miniatura, pois julga-se que estes apresentem uma sensibilidade acrescida para manifestar as reacções adversas decorrentes da sua toxicidade. Perante estes casos aconselha-se portanto, especial precaução na aplicação de banhos com amitraz, optando preferencialmente por banhos à concentração máxima de 0,025% de amitraz (Gortel, 2006). Devido aos efeitos  $\alpha_2$ -adrenérgicos do amitraz, o tratamento da DG com amitraz, não deverá tão-pouco ser implementado em animais diabéticos ou animais com problemas de termorregulação.

Na presença de manifestações de toxicidade grave, tais como fraqueza pronunciada, ataxia, bradicardia marcada ou sonolência, o tratamento de suporte aliado à utilização de antagonistas



específicos  $\alpha_2$ -adrenérgicos, atipamezol e Ioimbina, poderá reverter a maioria dos sinais de intoxicação (Schaffer, Hsu & Hopper, 1990; Andrade & Sakate, 2003; Gortel, 2006).

Logrando uma acção rápida, o atipamezol deverá ser administrado (0,05-0,2mg/kg, por via IM), imediatamente após o aparecimento dos sinais de intoxicação. No entanto o efeito do atipamezol é de curta duração pelo que, deverá ser continuado mediante administração de Ioimbina (0,1mg/kg/dia) sob a forma de comprimidos, durante três a cinco dias subsequentes. (Hugnet et al., 2001; Beugnet, 2004).

Face à crescente utilização do amitraz no controlo de ectoparasitoses nos animais, aumentou nos últimos anos o número descrito de casos de intoxicação em humanos por exposição ou ingestão accidental de produtos contendo amitraz, com a agravante de a maioria dos pacientes afectados serem crianças (Yilmaz & Yildizdas, 2003). À semelhança do que sucede nos canídeos, o indivíduo apresentará sinais e sintomas de intoxicação, em especial depressão nervosa e respiratória (Yilmaz & Yildizdas, 2003; Avşaroğullari et al., 2006).

Por precaução, seria importante desenvolver estratégias de sensibilização para a população, alertando para os potenciais perigos do amitraz, esclarecendo acerca das medidas de desintoxicação e a importância da monitorização a implementar nestas situações.

Como medidas de protecção pessoal, tal como recomenda o Quadro 2, é indispensável a utilização de luvas de borracha, máscaras faciais e vestuário apropriado ao manusear produtos que contenham amitraz. De igual forma, os banhos terapêuticos com amitraz deverão ser realizados em locais bem ventilados (Scott et al., 2001).

Devido às suas propriedades farmacológicas, os indivíduos com problemas respiratórios, *diabetes mellitus*, medicados com anti-hipertensivos e anti-depressivos (inibidores da MAO) ou ainda os indivíduos tratados para a doença de Parkinson, deverão evitar o manuseamento de produtos que contenham amitraz (Gortel, 2006; Tater & Patterson, 2008).

De forma a evitar as intoxicações accidentais, seria interessante regulamentar e redesenhar os recipientes, colocando etiquetagem de aviso e tornando-os à prova de crianças (Yilmaz & Yildizdas, 2003; Avşaroğullari et al., 2006).

Ao longo de duas décadas de utilização de amitraz no tratamento da DG canina, foram sendo registados sinais de resistência parasitária. De acordo com Burrows (2000), a selecção dos ácaros resistentes, resultará provavelmente da incorrecta aplicação deste produto.

Apesar dos bons resultados em termos de eficácia terapêutica (Mueller, 2004), o longo período de tratamento, a dificuldade e o fastio na aplicação dos banhos terapêuticos, acabam por levar muitos proprietários a abandonar precocemente o tratamento, contribuindo directamente para o insucesso terapêutico deste fármaco. Em resultado destes inconvenientes

e com o advento das lactonas macrocíclicas, pese embora não estejam autorizadas para este efeito, tem-se optado cada vez por estas moléculas sistémicas.

### 5.2.2 Lactonas Macrocíclicas: Avermectinas e Milbemicinas

#### Introdução

Avermectinas e milbemicinas são lactonas macrocíclicas, subprodutos resultantes da fermentação de actinomicetes do género *Streptomyces sp.*, com propriedades endectocidas, estrutural e biologicamente semelhantes (Shoop, Mrozik & Fisher, 1995). As avermectinas englobam entre outros, a ivermectina, a doramectina e a selamectina, enquanto as milbemicinas incluem a moxidectina e a milbemicina oxima.

Ambos os grupos de moléculas apresentam uma elevada potência e possuem um espectro de acção alargado, assente num singular mecanismo de acção (Shoop et al., 1995).

Por um lado, ligam-se selectivamente aos canais de cloro (Cl) mediados por glutamato (Glu), na junção neuromuscular de artrópodes e entre os interneurónios inibitórios e motoneurónios excitatórios de nemátodes (Shoop et al., 1995). Por outro, promovem a libertação de ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), nos neurónios pré-sinápticos, gerando um influxo inibitório de iões cloreto para o neurónio pós-sináptico, originando uma hiperpolarização e a inibição da actividade eléctrica nas células musculares, o que conduz inevitavelmente à paralisia flácida e por fim à morte do parasita (Burrows, 2009).

Nos mamíferos, a ampla margem de segurança de avermectinas e milbemicinas, prende-se com o facto de, contrariamente ao que sucede em nemátodes e artrópodes, nestes animais, os canais de Cl mediados por GABA, estarem confinados ao Sistema Nervoso Central (SNC). No SNC, a existência da barreira hematoencefálica (BHE), impede que estas moléculas se acumulem no cérebro. Por essa razão, as reacções de neurotoxicidade encontradas nestes animais, geralmente ocorrem apenas perante concentrações elevadas de avermectinas ou milbemicinas (Hopper, Aldrich & Haskins, 2002; Burrows, 2009).

#### 5.2.2.1 Ivermectina

A descoberta das invulgares propriedades farmacológicas da ivermectina, revolucionou por completo a estratégia terapêutica e profiláctica subjacente ao controlo das parasitoses animais (Geary, 2005). Embora não esteja licenciada para o tratamento da DC, com o surgimento no início da década de 1990 dos primeiros casos refractários ao tratamento com amitraz (Burrows, 2000), começou a investigar-se a sua eficácia como alternativa ao amitraz para o tratamento desta doença (Scott et al., 2001).

#### 5.2.2.1.1 Estudos de eficácia

Os primeiros estudos de eficácia envolvendo a ivermectina no tratamento da demodecose, cingiram-se inicialmente à sua utilização por via subcutânea (SC).

Em 1985, Scott e Walton avaliaram ao longo de oito semanas de tratamento, a eficácia da administração semanal de ivermectina por via SC, na posologia de 400µg/kg, em quatro cães com demodecose. No entanto os resultados não foram animadores pois, do grupo inicial de quatro animais, apenas um acabou por curar (Mueller, 2004).

Ao longo dos vários protocolos e posologias que foram sendo utilizados e ensaiados com esta via de administração, a eficácia demonstrada pela ivermectina no tratamento da DC revelou-se sempre abaixo das expectativas, oscilando segundo Mueller (2004) entre 0 e 54%. Assim sendo, a administração de ivermectina por via SC, em regime semanal, não é considerada uma boa alternativa terapêutica para a demodecose (Mueller, 2004).

Mais tarde, Paradis e Pagé (1998) avaliaram a eficácia terapêutica de uma formulação de ivermectina em unção contínua (*Ivomec<sup>®</sup> pour on* a 0,5%) no tratamento da DC. Para tal aplicaram topicamente 0,3ml/kg desta solução, sobre a linha dorsal de doze canídeos com DG crónica, três vezes por semana, ao longo de três a seis meses de tratamento. Findo o período de tratamento, embora se tenha registado uma aparente melhoria clínica dos animais, devido a uma combinação de factores, apenas um animal (7%) acabou curado por completo. Portanto, Paradis e Pagé (1998) concluíram que, a aplicação tópica de ivermectina, tão-pouco constitui uma alternativa terapêutica face a outras formulações de ivermectina disponíveis para o tratamento desta afecção.

No que diz respeito à utilização de ivermectina por via oral no tratamento da DC, realizaram-se e foram publicados vários estudos de eficácia, envolvendo diferentes protocolos terapêuticos.

A maioria dos estudos, optou por ensaiar intervalos posológicos de 300 a 600 µg/kg/SID (Mueller, 2004), recorrendo geralmente à administração oral de formulações injectáveis de ivermectina.

Ristic, Medleau, Paradise e White-Weithers (1995) e Guaguère (1996) por exemplo, avaliaram separadamente, a eficácia da ivermectina, administrada *per os* (p.o.), na posologia de 600 µg/kg/SID em dois grupos distintos de animais, a maioria dos quais refractários ao tratamento com amitraz. Os seus estudos demonstraram que, o período de tempo médio que os animais tardaram a apresentar uma melhoria clínica oscilou entre 28 (Ristic et al., 1995) e 35 dias de tratamento (Guaguère, 1996), enquanto a diminuição efectiva da carga parasitária demorou entre 45 (Ristic et al., 1995) a 62 dias (Guaguère, 1996) a ser atingida.

Quanto à duração média do período de tratamento até atingir a cura completa, oscilou entre os 70 dias no estudo de Ristic et al. (1995) e os 147 dias no estudo de Guaguère (1996).

Em termos de eficácia terapêutica, a utilização de ivermectina no tratamento da demodectose a 600 µg/kg/dia, revelou-se bastante satisfatória, na medida em que 75% (Guaguère, 1996) a 83,3% (Ristic et al., 1995) dos animais acabaram por se curar completamente.

Apesar da diversidade de estudos existentes relativamente à utilização oral de ivermectina no tratamento da DG canina, tal como foi referido anteriormente, Mueller (2004) conseguiu reunir todos os seus resultados e conclusões num estudo retrospectivo, condensado na Tabela 5.

Em linhas gerais, Mueller (2004) refere que a opção de utilização de ivermectina por via oral no tratamento da DC, reflecte-se num período médio de 7 a 28 semanas de tratamento até atingir a primeira raspagem negativa para ácaros. Por seu turno, a duração média de tratamento oscilou entre as 10 e as 33 semanas.

No que diz respeito à concentração/posologia, Guaguère (1996) defendia que a eficácia terapêutica da ivermectina seria dose-dependente. Sendo assim a utilização de ivermectina em doses elevadas (600µg/kg/SID), reflectir-se-ia na obtenção de melhores resultados e num menor tempo para atingir a cura completa, comparativamente com a utilização de doses baixas ( $\leq 400$  µg/kg). Não obstante, o estudo retrospectivo de Mueller (2004) sublinha que, não existe qualquer diferença significativa na taxa de sucesso entre estas duas posologias. Desta forma, a utilização de ivermectina a doses superiores não significa só por si uma diminuição do período de tratamento necessário para obter a cura parasitológica.

Tabela 5 – Resultados de uma compilação retrospectiva de estudos que avaliam a eficácia terapêutica da ivermectina no tratamento da Demodectose Generalizada Canina (Adaptado de Mueller, 2004)

Parâmetros Terapêuticos	Demodectose Generalizada: forma juvenil e adulta	Demodectose em idade adulta
Nº total de cães	120	16
Animais em remissão clínica e parasitológica pós-terapêutica (%)	81 (68%)	11 (69%)
Casos Recidivados (%)	21 (18%)	2 (13%)
Sem Resposta ao tratamento (%)	1 (1%)	
Outras razões para evolução negativa (%)	17 (14%)	3 (19%)

Embora o estudo retrospectivo de Mueller reúna um menor número de estudos e de animais tratados com ivermectina, 120 animais (o mesmo estudo avalia 650 animais tratados com amitraz), a Tabela 5 demonstra que, a ivermectina revelou-se bastante eficaz no tratamento da DG, na medida em que 68% dos animais em estudo (81 animais) atingiram a cura clínica e parasitológica. Surpreendentemente, a manifestação clínica desta doença em idade adulta, apesar de o número de animais avaliado ter sido reduzido (16), apresentou também bons níveis de eficácia (69%).

Assim sendo, segundo Mueller (2004) a utilização de ivermectina por via oral, administrada no intervalo posológico, de 300 a 600µg/kg/SID, afigura-se como uma boa alternativa para o tratamento da DG canina.

Tal como foi mencionado anteriormente, a generalidade dos estudos de eficácia realizados envolveram a utilização *extra-label* de soluções injectáveis por via oral. Embora a eficácia terapêutica da ivermectina esteja comprovada em diversas espécies animais, as suas propriedades farmacocinéticas diferem entre si. Para além da espécie-alvo, os factores responsáveis pela variação das propriedades farmacocinéticas incluem entre outros, a via de administração, o veículo de formulação, a condição corporal e o estado fisiológico do animal. De forma a garantir a eficácia clínica, minimizar o aparecimento de resistências e acautelar a utilização de ivermectina em níveis sub-terapêuticos, no momento de extrapolar informações a partir de uma outra espécie, cada um destes factores deverá ser cuidadosamente escrutinado (Canga et al., 2009).

Recentemente, Karakurum et al. (2007), optaram por utilizar ivermectina em comprimidos, e avaliaram a eficácia de um protocolo diário na posologia de 600 µg/kg/SID, para o tratamento de 16 animais com demodectose. De igual modo, os seus resultados foram bastante satisfatórios, tendo obtido 82,25% de eficácia no tratamento dos animais afectados.

#### **5.2.2.1.2 Considerações gerais sobre a formulação e administração de ivermectina**

Tal como foi referido anteriormente, a ivermectina não está licenciada para o tratamento da demodectose canina. A única formulação de ivermectina licenciada e comercializada no mercado nacional, para ser utilizada em cães é o Heartgard® e Heartgard Plus® (Merial), em comprimidos palatáveis, porém com indicação terapêutica para a profilaxia mensal da dirofilariose, na posologia de 6-12µg/kg (Shoop et al., 1995; Burrows, 2009).

Apesar de não existir nenhuma apresentação comercial contendo ivermectina, expressamente indicada para o tratamento da DC, como foi comentado, recorre-se frequentemente à utilização *extra-label* de ivermectina, a partir de uma formulação injectável disponível para bovinos, Ivomec a 1%® (Merial).

Como a ivermectina é sensível à radiação u.v., esta solução deverá ser armazenada no escuro ou contida numa embalagem opaca (Guaguère et al., 2008; Burrows, 2009).

Por outro lado a solução de Ivomec® tem o inconveniente de apresentar um sabor desagradável para o paladar animal, pelo que poderá ser benéfico administrá-la juntamente com uma substância adoçante (Guaguère, Prelaud & Craig, 2008).

Não obstante o seu poder acaricida, a ivermectina possui também uma importante acção microfilaricida, ao promover a rápida destruição das microfilárias de *Dirofilaria immitis*, podendo até em situações de microfilarémia intensa, despoletar um choque anafiláctico. Além disso, em doses elevadas também poderá ter alguma acção adulticida, razão adicional pela qual antes de instituir qualquer terapêutica envolvendo a ivermectina (ou qualquer outra avermectina ou milbemicina), é conveniente realizar um teste de detecção de *D. immitis*, particularmente benéfico em regiões endémicas para a dirofilariose (Burrows, 2009).

#### 5.2.2.1.3 Intoxicação por ivermectina

Embora a incidência de reacções adversas à terapêutica com ivermectina seja reduzida (0,9%) (Mueller & Bettenay, 1999), têm sido descritos alguns casos (Ristic et al., 1995; Guaguère, 1996; Mueller & Bettenay, 1999), que resultarão porventura da toxicidade à ivermectina.

No entanto convém referir que, um plano terapêutico baseado na administração diária de ivermectina, pode contribuir para o desenvolvimento de toxicidade crónica à ivermectina por efeito cumulativo, dado que a ivermectina apresenta um tempo de semi-vida prolongado (1,8 dias), e as suas concentrações séricas continuam a aumentar diariamente (Mueller, 2004).

Diante de uma situação de intoxicação por ivermectina, convém estabelecer uma distinção prévia entre a intoxicação por sobredosagem e aquela relacionada com a idiossincrasia racial.

Enquanto a primeira situação decorre geralmente da administração de ivermectina a uma posologia > 2,5mg/kg (Guaguère, 1996), a toxicidade associada à idiossincrasia racial, está associada à administração de ivermectina a doses baixas, entre 50 e 100µg/kg num conjunto de raças com predisposição rácica (Guaguère, 1996; Hubert, Guaguère & Muller, 2003).

Na maioria dos casos, os sinais clínicos de intoxicação surgem algumas horas após a administração do fármaco. Em ambas as situações, os sinais de intoxicação apresentados caracterizam-se por midríase, ataxia, vómitos, hipersialia e em situações mais graves, coma e até a morte do animal (Guaguère, 1996; Hopper, Aldrich & Haskins, 2002; Hubert et al., 2003).

Perante uma intoxicação por ivermectina, não existe qualquer antídoto que reverta eficazmente os sinais de intoxicação. A estratégia de desintoxicação, poderá envolver numa fase precoce a administração de carvão activado, embora este possa não ser efectivo caso a

sintomatologia já esteja estabelecida. Adicionalmente, deverá ser implementado de imediato o tratamento de suporte adequado, monitorizando com regularidade a evolução clínica do animal (Hopper et al., 2002; Manoel, 2008). Nas situações mais graves, poder-se-á porventura recorrer a antagonistas inespecíficos, tais como a fisostigmina ou a picrotoxina, embora a sua utilização e eficácia não estejam consensualmente aceites (Guaguère, 1996; Hopper et al., 2002).

#### **A idiossincrasia racial: raças com “sensibilidade à ivermectina**

Tal como foi referido anteriormente, a ivermectina apresenta uma ampla margem de segurança em cães. No entanto, tem sido evidente a susceptibilidade acrescida de algumas raças para desenvolver reacções de toxicidade aguda à ivermectina, em especial alguns animais da subpopulação de raça Collie (Hopper et al., 2002) e das raças Pastor Australiano e Bobtail, entre outras referidas no Quadro 3 (Hopper et al., 2002; Merola, Khan & Gwaltney-Brant, 2009).

#### **A mutação do gene MDR-1 (ABCB1) e o papel da glicoproteína P**

Os estudos de Mealey, Bentjen, Gay e Cantor (2001) demonstraram que, a aparente “sensibilidade” dos cães de raça Collie à ivermectina, estaria relacionado com uma deleção, nt228(del4), no gene MDR-1.

O gene MDR-1, (cuja nomenclatura mais recente designa por ABCB1), é responsável pela codificação da glicoproteína P (gp-P). Esta proteína transmembranária de efluxo, está presente em vários tecidos animais entre os quais, o epitélio intestinal, endotélio cerebral, canalículos biliares e túbulos renais, onde parece desempenhar uma função protectora, minimizando o organismo à exposição de xenobióticos potencialmente tóxicos, tais como agentes quimioterápicos ou avermectinas (Mealey, 2006). No tecido nervoso, a gp-P é parte integrante da barreira hematoencefálica (BHE), protegendo o SNC dos efeitos neurotóxicos de alguns fármacos, como a loperamida ou a ivermectina (Mealey, 2006).

Os animais que porventura expressem o gene mutante, ABCB1-1 $\Delta$ , acabarão por produzir uma gp-P não funcional, permitindo a acumulação de ivermectina no SNC, tornando-os mais susceptíveis para os efeitos neurotóxicos desta molécula.

Os cães homozigóticos para esta mutação (ABCB1-1 $\Delta$ ), irão manifestar um fenótipo sensível à ivermectina (Mealey et al., 2001), podendo apresentar reacções neurotóxicas graves na sequência da administração de uma dose única de ivermectina a concentrações  $\geq 120\mu\text{g/kg}$  (Mealey, 2008b).

Embora na maioria dos casos os animais heterozigóticos, não manifestem um quadro de neurotoxicidade grave às avermectinas, poderão todavia apresentar um fenótipo de sensibilidade intermédia, especialmente evidente em animais sujeitos a protocolos diários crónicos com ivermectina a concentrações  $>120\mu\text{g/kg}$  (Mealey, 2008b).

Convém referir também que, os animais com “sensibilidade” à ivermectina, poderão apresentar maior susceptibilidade para desenvolver reacções neurológicas adversas perante outros fármacos, incluindo a selamectina, moxidectina ou milbemicina (Mealey, 2008b).

### **Distribuição da mutação génica ABCB1-1Δ na população canina**

Relativamente à distribuição desta mutação génica na população canina, verificou-se que a mutação está amplamente distribuída na população de Collies (Neff et al., 2004; Hugnet, Bentjen & Mealey, 2004; Geyer et al., 2005b). Os estudos independentes, conduzidos por Geyer et al. (2005b) na Alemanha e por Hugnet et al., (2004) na França, demonstraram que respectivamente, 76% a 80% dos cães de raça Collie apresentam pelo menos um alelo mutante para o gene ABCB1. Concomitantemente, verificaram que a frequência génica para a homozigotia do alelo mutante na população de Collies, se situaria em torno dos 33% (Geyer et al., 2005b) a 48% (Hugnet et al., 2004).

Nett et al. (2004) investigaram a incidência da mutação ABCB1-1Δ, num conjunto mais alargado de raças caninas, identificando uma predisposição rácica para a mutação, nas raças seguidamente listadas no Quadro 3.

Quadro 3 – Raças de cães com alelo mutante identificado para o gene ABCB1 (Adaptado de Neff et al., 2004; Dowling, 2006; Mealey, 2008a; Merola et al., 2009)

<b>Bobtail/Old English Sheepdog</b>	<b>Collie</b>
<b>Pastor Alemão de pelagem branca</b>	<b>Pastor Australiano</b>
<b>Pastor Australiano miniatura</b>	<b>Pastor Inglês</b>
<b>Pastor de Shetland</b>	<b>Pastor McNab</b>
<b>Silken Windhound</b>	<b>Whippet de pêlo comprido</b>

A distribuição da frequência génica para o alelo mutante evidencia que, entre as raças mais afectadas, para além do Collie, surge o Whippet de pêlo comprido e o Pastor Australiano (Neff, et al., 2004).



A relação entre a maioria destas raças é o facto de pertencerem à linhagem Collie, tendo em comum um ancestral Collie. O Wippet de pêlo comprido e o Silken Windhound, são excepções a esta tendência. Para estas raças, a introdução do alelo mutante na população, terá sido o resultado das estratégias de criação, que incluíram cruzamentos com raças “sensíveis” (Neff, et al., 2004).

Estudos subsequentes, acrescentaram o Pastor Alemão (Mealey, 2008a; Merola et al., 2009) e o Galgo Inglês (Merola, et al., 2009) ao conjunto identificado de animais com predisposição rática para a expressão do alelo mutante, ABCB1-1Δ. Mealey, (2008a) chegou mesmo a demonstrar que o gene mutante, não é exclusivo de animais de raça pura, tendo sido identificado também em animais de raça indefinida ou resultantes de cruzamentos entre raças “sensíveis”.

### **Aplicações da Farmacogenética**

De forma a prevenir a ocorrência de reacções adversas à ivermectina, a utilização deste fármaco no tratamento da demodectose, tem estado absolutamente contra-indicado para canídeos da linhagem Collie (Guaguère, 1996; Mathet, 1996; Gortel, 2006).

No entanto, as recentes descobertas nos campos da farmacogenética e da genética molecular, poderão ter revolucionado o modelo de tratamento adoptado para as raças “sensíveis” à ivermectina.

Tendo em conta que, mesmo no seio das raças “sensíveis”, a variabilidade individual à ivermectina é grande (Hopper et al., 2002), a decisão final de tratar ou não um animal com ivermectina, deverá assentar no genótipo por ele apresentado e não a sua filiação rática (Neff et al., 2004). Assim sendo, a exclusão compulsiva de um animal perante protocolos terapêuticos que contenham ivermectina, pela simples razão de pertencer à raça Collie ou pertencer a uma raça da linhagem Collie, afigura-se despropositada.

Antes de iniciar uma terapêutica acaricida com ivermectina, poderá ser útil averiguar se o animal possui algum alelo mutante para o gene ABCB1, pertença ele ou não a uma qualquer raça predisposta para a mutação ABCB1-1Δ (elencada no quadro 3). Para isso, Geyer et al. (2005a) desenvolveram um teste diagnóstico apoiado na tecnologia PCR que permite detectar o genótipo de animais com mutação para o gene ABCB1.

Actualmente, a genotipagem comercial deste gene é realizada pela Washington State University ([www.vetmed.wsu.edu/vcpl](http://www.vetmed.wsu.edu/vcpl)). Aí, procede-se à detecção da mutação do gene ABCB1, a partir de amostras de zaragatoa bucal ou de sangue em EDTA de animais suspeitos (Dowling, 2006; Mealey, 2008b).

A utilização deste teste é bastante vantajosa pois permitirá que alguns animais anteriormente excluídos compulsivamente do tratamento com ivermectina, possam vir a beneficiar do seu tratamento (Mealey, 2008b).

### **Deteção precoce de sinais de neurotoxicidade**

Apesar de ser uma técnica bastante sensível, nem sempre os proprietários têm a possibilidade de optar pela genotipagem do ADN. Com o intuito de identificar individualmente os animais “sensíveis” à ivermectina, Mueller e Bettenay (1999), sugeriram a implementação de um protocolo terapêutico assente no aumento gradual da dose diária de ivermectina, monitorizando continuamente o animal para a ocorrência de eventuais reacções adversas ao longo do tratamento.

Seguindo esse protocolo, a dose de ivermectina a administrar no primeiro dia de tratamento seria de 50µg/kg, aumentando para 100 µg/kg ao segundo dia, 150 µg/kg no terceiro dia e 200 µg/kg ao quarto dia, atingindo por fim 300 µg/kg ao quinto dia, sendo a partir daí ajustada à dose final desejada (Mueller & Bettenay, 1999).

### **Utilização concomitante de fármacos inibidores da gp-P**

Foram recentemente observados num conjunto de cães em tratamento para a DC com avermectinas em doses terapêuticas, pertencentes a raças sem registo anterior de “sensibilidade” à ivermectina, sinais de neurotoxicidade cuja origem parece não estar associada à mutação do gene ABCB1. Embora não exista ainda uma explicação consensual para tal ocorrência, a toxicidade poderá resultar de uma outra mutação ainda por identificar na gp-P ou em qualquer outra proteína transportadora de avermectinas, ou mesmo de uma interacção perniciosa entre fármacos. (Bissonnette, Paradis, Daneau & Silversides, 2009). Anteriormente já Mealey (2008b) havia alertado que a perda de funcionalidade da gp-P poderia ser farmacologicamente induzida, através da utilização de fármacos inibidores da gp-P (indicados no Quadro 4).

Quadro 4 – Alguns fármacos e substâncias inibitórias para a gp-P (Adaptado de Mealey, 2004).

Amiodarona	Bromocriptina	Ciclosporina
Eritromicina	Itraconazol	Cetoconazol
Metadona	Sumo de toranja	Tacrolimus

Assim sendo, durante um tratamento com ivermectina, não deverão ser utilizados simultaneamente fármacos inibidores da gp-P, tais como o cetoconazol ou a ciclosporina, pois a interacção daí resultante poderá induzir um estado de “sensibilidade adquirida” para a ivermectina, propiciando o aparecimento de reacções adversas e de neurotoxicidade (Ghubash, 2006).

### **Recomendações práticas**

Ao iniciar um tratamento acaricida com ivermectina, recomenda-se que o proprietário do animal seja sempre advertido para a possibilidade de ocorrerem reacções adversas ao fármaco (Mathet et al., 1996). Deverá igualmente, estar instruído sobre a melhor forma de avaliar e actuar perante o aparecimento dos primeiros sinais de intoxicação por ivermectina (e.g. midríase, ou ataxia), sendo importante monitorizar diariamente o animal, em particular durante os primeiros seis meses de tratamento (Mueller & Bettenay, 1999; Merola et al., 2009).

A detecção precoce dos sinais de neurotoxicidade, permitirá descontinuar de imediato a medicação (Merola et al., 2009), evitando dessa forma as consequências graves e possivelmente fatais da ivermectina perante animais com sensibilidade a essa molécula (Mueller & Bettenay, 1999).

#### **5.2.2.2 Doramectina**

A doramectina é uma avermectina semi-sintética relativamente recente, licenciada como endectocida para aplicação SC nos animais de produção. No mercado português encontra-se disponível em solução injectável com veículo não aquoso de óleo de sésamo e oleato de etilo contendo doramectina a 1% sob a designação comercial Dectomax<sup>®</sup> (Pfizer) (APIFARMA, 2007; Burrows, 2009). Apesar de uma vez mais, não estar devidamente autorizada a sua utilização em cães, a utilização *extra-label* deste fármaco tem sido também reportada na espécie canina (Burrows, 2009).

### **Eficácia Clínica e Farmacocinética**

Embora não haja muita informação acerca da eficácia e da aplicabilidade prática desta molécula no tratamento da DC, Johnstone (2002) avaliou a sua eficácia, através da administração SC da dose de 600µg/kg, semanalmente, em 23 canídeos jovens com DG (alguns dos quais refractários à terapêutica com amitraz ou ivermectina). No desenrolar do estudo, ao atingir a primeira RC negativa, o tratamento prolongar-se-ia por mais três semanas.

Os resultados de Johnstone (2002) mostraram que, de um total de dezassete animais que concluíram o estudo, catorze (82%) curaram por completo e atingiram a cura parasitológica, em média, ao fim de oito semanas de tratamento. Porém ao fim de um ano, três dos animais curados, recidivaram clinicamente, tendo sido necessário implementar um segundo ciclo terapêutico, até atingir a cura em definitivo (Johnstone, 2002).

Estudos subsequentes de Silva e Pachaly (2008) partindo da dose recomendada para bovinos, 200µg/kg, calcularam por extrapolação alométrica interespecífica a dose a administrar semanalmente a quinze canídeos para o tratamento desta doença, avaliando a sua eficácia terapêutica. Os resultados foram surpreendentes pois, findo um período médio de dez semanas de tratamento, todos os animais apresentaram cura completa para a forma generalizada (100%), não tendo sido registado qualquer recidiva clínica (Silva & Pachaly, 2008).

Apesar de terem sido encontradas diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos entre a doramectina e a ivermectina após a sua administração SC, Gokbulut, Karademir, Boyacioglu e McKellar (2006) verificaram que, ao contrário do que sucede em ruminantes e equídeos, em canídeos a administração oral de doramectina atinge uma menor concentração plasmática e biodisponibilidade do que a ivermectina. Estas diferenças farmacocinéticas sugerem que, novas formulações de doramectina para administração oral e SC em cães poderão ter que ser desenvolvidas e optimizadas (Gokbulut et al., 2006; Burrows, 2009).

De forma a consolidar estes resultados, será necessário de futuro aprofundar a investigação nas aplicações terapêuticas da doramectina, avaliando a sua eficácia, dose e o intervalo óptimo entre administrações, para o tratamento da DG canina (Mueller, 2004; Burrows, 2009). Apesar de tudo, este fármaco parece ser uma alternativa eficaz para o tratamento da DG (Johnstone, 2002).

### **Segurança e Toxicidade**

Embora exista muito pouca informação referente à segurança deste fármaco em cães e gatos (Burrows, 2009), nos estudos disponíveis, nenhum dos animais exibiu sinais de intoxicação à doramectina, administrada quer a 200µg/kg (Gokbulut et al., 2006; Silva & Pachaly, 2008), quer a 600 µg/kg (Johnstone, 2002).

No entanto foram descritos sinais de intoxicação após uma única administração SC de doramectina a 200µg/kg num canídeo de raça Collie (Yas-Natan, Shamir, Kleinbart, & Aroch, 2003). Yas-Natan et al. (2003) observaram no animal alterações do foro neurológico (ataxia, alterações comportamentais e cegueira) muito similares aos sinais de toxicidade por ivermectina descritos em animais desta raça. Suspeitando-se que, à semelhança do que sucede com ivermectina existe um conjunto de raças com sensibilidade acrescida para manifestar

sinais de neurotoxicidade. Desta forma, está recomendada especial precaução na administração de doramectina a raças potencialmente “sensíveis” a ivermectina (Burrows, 2009).

### 5.2.2.3 Moxidectina

Como foi referido anteriormente, a moxidectina é uma molécula endectocida semi-sintética, da família das milbemicinas, obtida a partir da nemactina, apresentando um mecanismo de acção similar ao das restantes avermectinas e milbemicinas (Shoop et al., 1995). A utilização terapêutica desta molécula em cães, esteve durante muito tempo, autorizada apenas como medida profiláctica para a dirofilariose, sendo administrada mensalmente em comprimidos na posologia de 3µg/kg (Shoop et al., 1995; Burrows, 2009).

No entanto, tal como a ivermectina, a moxidectina é frequentemente empregue no tratamento da DC, através de uma utilização *extra-label*, a partir de uma solução injectável com moxidectina a 1%, Cydectin<sup>®</sup> (Farmoquil), formulada para ovinos e bovinos (APIFARMA, 2007) mas administrada por via oral nos canídeos afectados.

Com a recente inclusão desta doença no conjunto de indicações terapêuticas do Advocate<sup>®</sup> (Bayer), um medicamento em unção punctiforme contendo moxidectina, esta molécula obteve por fim autorização para o tratamento da DG em canídeos.

### Farmacocinética e Estudos de Eficácia

Lallemmand, Lespine, Alvinerie, Bousquet-Melou e Toutain (2007) avaliaram as propriedades farmacocinéticas da moxidectina verificando que, a administração oral de moxidectina em canídeos, é caracterizada por apresentar uma elevada biodisponibilidade. Lallemmand et al. (2007) sublinharam ainda que, apesar de ser uma molécula lipossolúvel, contrariamente a outras espécies animais, a sua biodisponibilidade não é favorecida, com a co-administração de alimentos lipídicos. Dada a sua lipossolubilidade, a condição corporal (grau de obesidade) do animal, é um factor determinante para definir o volume de distribuição e o tempo de semi-vida de eliminação desta molécula.

Os estudos de eficácia clínica da moxidectina, utilizada como alternativa ao amitraz para o tratamento da DG canina, têm sido avaliados ao longo dos anos por vários investigadores, sob diferentes protocolos terapêuticos, registando diferentes níveis de eficácia (Mueller, 2004). Até muito recentemente, esses estudos recorriam a soluções injectáveis (Cydectin<sup>®</sup>), administradas ora por via SC ora por via oral a canídeos afectados com demodecose.

Por exemplo Wagner e Wendlberger (2000) avaliaram a eficácia da moxidectina, administrada p.o. na posologia de 400 µg/kg/SID, em 22 canídeos diagnosticados com DG.

Os resultados deste estudo foram elucidativos ao demonstrarem uma elevada eficácia (100%) no tratamento da DG canina. Os animais que completaram o estudo (16) atingiram a cura parasitológica, em média ao fim de dez semanas (72 dias) de tratamento. Porém, foram observadas reacções adversas durante o tratamento, em três animais (14%).

Mueller (2004), que reuniu no seu artigo de revisão alguns estudos que avaliaram a eficácia da moxidectina na posologia de 400 µg/kg/SID (Tabela 6), é peremptório ao recomendar a utilização deste fármaco com essa posologia para o tratamento da DG canina.

Tabela 6 – Resultados de uma compilação retrospectiva de estudos que avaliaram a eficácia terapêutica da moxidectina a 400 µg/kg/SID por via oral, no tratamento da Demodectose Generalizada Canina (Adaptado de Mueller, 2004)

Parâmetros Terapêuticos	Demodectose em idade juvenil	Demodectose em idade adulta
Nº total de cães	41	11
Animais em remissão clínica e parasitológica pós-terapêutica (%)	31 (76%)	9 (81%)

Num outro estudo, Sousa et al. (2004) avaliaram, em 69 canídeos com DC de idade diversa, a eficácia terapêutica da administração oral de Cydectin<sup>®</sup>, a cada três dias no intervalo posológico de 0,5 a 1mg/kg. Ao fim de um mês de tratamento, 43,5% dos animais responderam positivamente, entrando em remissão clínica, enquanto que ao fim de dois meses, 55,1% dos restantes animais haviam remitido. Neste estudo, apenas um animal (1,4%) não respondeu ao protocolo terapêutico e foram registados reacções adversas durante o tratamento em quatro animais (5,80%).

### Segurança e Toxicidade

Tal como foi sublinhado anteriormente, ao longo dos estudos de eficácia, foram sendo registadas, esporadicamente reacções adversas ao tratamento com moxidectina empregue na posologia de 400µg/kg/SID (Wagner & Wendlberger, 2000; Mueller, 2004; Geyer et al., 2005a) Na maioria dos casos, os sinais clínicos de intoxicação eram ligeiros, manifestando-se através de letargia, vômito ou ataxia (Wagner & Wendlberger, 2000), desaparecendo rapidamente com a suspensão da medicação.

O potencial toxicológico da moxidectina e o seu efeito sobre raças “sensíveis à ivermectina” não está ainda correctamente estabelecido.

Relativamente à susceptibilidade toxicológica perante raças “sensíveis” à ivermectina, um estudo de Paul, Tranquilli e Hutchens (2000), avaliou a toxicidade da moxidectina, administrada em diferentes posologias num grupo de animais da raça Collie, seleccionados por apresentarem uma especial “sensibilidade” aos efeitos tóxicos da ivermectina. Nesse estudo, nenhum dos 24 animais, apresentou qualquer sinal de intoxicação em resultado da administração de 30, 60 ou 90 µg/kg/SID de moxidectina.

Embora não tenham sido detectados em raças susceptíveis, quaisquer sinais de toxicidade à moxidectina, quando administrada a 90 µg/kg/SID (Paul et al., 2000), está por determinar o valor limiar a partir do qual estes animais poderão manifestar sinais de intoxicação.

Lespine et al. (2006) compararam a afinidade da ivermectina e da moxidectina para a gp-P, tendo concluído que, devido a diferenças estruturais entre as duas moléculas a moxidectina apresenta uma menor afinidade para a gp-P. Este dado poderá estar porventura relacionado com a aparente maior segurança da moxidectina para desenvolver reacções adversas graves. Não obstante, no momento de instituir um protocolo terapêutico contendo moxidectina, por precaução, poder-se-á optar pelo aumento gradual da dose (tal como fora sugerido para a ivermectina) e evitar a sua utilização em raças “sensíveis” à ivermectina.

### **Tratamento tópico com unção punctiforme: Advocate®**

Tal como foi referido, um dos medicamentos contendo moxidectina, disponível para cães no mercado português, é o Advocate® (Bayer). Trata-se de um medicamento para aplicação tópica na pele em unção punctiforme (*spot on*), sob a forma de pipeta. Este medicamento, cuja composição química inclui moxidectina a 2,5% e imidocloprid a 10%, é um antiparasitário de largo espectro, com indicação terapêutica para o tratamento e prevenção da pulicose, dirofilariose e verminose intestinal entre outras parasitoses, numa frequência de aplicação mensal (APIFARMA, 2007).

Não obstante, os ensaios clínicos mais recentes demonstraram que este produto revela-se também eficaz e seguro no tratamento da DC (Heine, Krieger, Dumont & Hellman, 2005; Mueller, Meyer & Bensignor, 2008). Os ensaios clínicos concluíram que, devido à facilidade de aplicação, segurança e eficácia clinicamente comprovada, este produto é uma interessante alternativa terapêutica a ter em conta para o tratamento da DC, especialmente indicado para animais que manifestem um quadro clínico ligeiro desta doença (Mueller et al., 2008). Assim sendo, *Demodex* sp. foi acrescentado ao conjunto de indicações terapêuticas de Advocate®, encontrando-se actualmente licenciado para o tratamento da DC em território nacional (APIFARMA, 2007).

Comparativamente com outras alternativas terapêuticas disponíveis no mercado para o tratamento da demodecose, a moxidectina formulada no medicamento Advocate® revelou níveis de eficácia semelhantes a outras moléculas tais como a ivermectina (Paterson et al., 2008) ou a milbemicina (Heine et al., 2005).

Todavia, diante de um quadro clínico moderado a grave desta doença, a sua eficácia é menor, pelo que poderá nestas circunstâncias particulares ser preterido por outras opções terapêuticas mais eficazes (Mueller et al., 2008).

Relativamente à frequência de administração, nos casos leves a moderados está recomendada uma frequência de administração mensal (Heine et al., 2005). No entanto, os ensaios clínicos mais recentes demonstraram que, este medicamento apresenta uma maior eficácia terapêutica no tratamento da DC, em especial nos casos mais graves, se utilizado numa frequência de aplicação semanal (Paterson et al., 2008; Fourie et al., 2009).

#### **5.2.2.4 Milbemicina**

A milbemicina oxima é uma molécula semi-sintética, produto da fermentação de *Streptomyces hygroscopicus aureolacrimosus* (Shoop et al., 1995), disponível comercialmente para cães, sob a forma de comprimidos, Interceptor® (Novartis). Este medicamento, é o único com actividade sistémica, que tem autorização e indicação terapêutica para o tratamento da DG canina (APIFARMA, 2007). Para o tratamento desta afecção, o intervalo posológico recomendado é de 0,5-1mg/kg/SID e dada a sua lipofilicidade, este medicamento deverá ser administrado juntamente com as refeições, o que contribui para aumentar a sua biodisponibilidade (Hubert et al., 2003).

#### **Estudos de Eficácia Clínica**

Ao longo dos anos, foram vários os protocolos terapêuticos utilizados para avaliar a eficácia desta molécula e para determinar a melhor posologia a administrar por via oral para o tratamento da DG (Gortel, 2006).

Os primeiros estudos, conduzidos por Miller, Scott, Wellington e Panic (1993), avaliaram a eficácia terapêutica desta molécula utilizada numa posologia variável, entre 0,5 e 3,8mg/kg/SID, numa população de trinta canídeos com DG crónica, a maioria dos quais refractários ao tratamento com amitraz. Apesar de dezasseis animais (53,3%) terem atingido a cura completa, cinco (16,7%) não apresentaram qualquer resposta ao tratamento, enquanto nove animais (30%) acabaram mesmo por recidivar. Mais tarde, Miller, Scott, Cayatte, Buerger e Bagladi (1995) averiguaram a eficácia clínica desta molécula administrada em dose



superior, concluindo que, a doses terapêuticas superiores corresponde uma taxa de cura clínica superior.

Como a maior parte dos estudos de eficácia até então realizados, incidia sobre animais inicialmente refractários ao tratamento com amitraz, Holm (2003), resolveu investigar a eficácia da milbemicina como primeira opção terapêutica para o tratamento da DG canina. Assim sendo, utilizou um conjunto de 99 canídeos com DG, para avaliar a eficácia terapêutica da milbemicina, cujo intervalo posológico oscilou entre 0,5 e 1,6mg/kg/SID (valor médio: 0,75mg/kg/SID). Ao fim de um período médio de 2,3 meses de tratamento, 85% dos animais curaram. Os restantes 15% que não lograram atingir a cura parasitológica, caracterizavam-se por ser animais adultos agravados com lesões de pododemodectose, que não responderam da melhor forma à terapêutica (Holm, 2003).

Holm (2003) refere ainda que, quanto mais precocemente for detectada a doença, mais rápida e melhor será a cura, acrescentando que a probabilidade de cura utilizando milbemicina em animais com pododemodectose generalizada é reduzida.

Comum a todos estes estudos é a conclusão de que, a milbemicina é pouco eficaz no tratamento da DG em animais adultos. As conclusões do estudo retrospectivo de Mueller (2004) relativas à utilização da milbemicina no tratamento da DC, compactadas nas Tabelas 7 e 8 vão ao encontro das ideias de Miller et al. (1993) e Holm (2003), relativamente à dificuldade acrescida em curar animais com a manifestação clínica da doença em idade adulta.

Tabela 7 – Conclusões de um estudo retrospectivo que avalia a eficácia terapêutica da milbemicina oxima administrada em doses baixas (0,5-1,5mg/kg/SID) no tratamento da Demodectose Generalizada Canina (Adaptado de Mueller, 2004).

Parâmetros Terapêuticos	Demodectose Generalizada Juvenil	Demodectose Generalizada em Idade Adulta
Nº total de cães	175	64
Animais em remissão clínica e parasitológica pós-terapêutica (%)	101 (58%)	35 (55%)
Recidivas (%)	42 (24%)	4 (6%)
Sem atingir a cura parasitológica (%)	31 (18%)	24 (38%)

Tabela 8 – Conclusões de um estudo retrospectivo que avalia a eficácia terapêutica da milbemicina oxima administrada em doses elevadas ( $> 1,5\text{mg/kg/SID}$ ) no tratamento da Demodecose Generalizada Canina (Adaptado de Mueller, 2004).

Parâmetros Terapêuticos	Demodecose Generalizada Juvenil	Demodecose Generalizada em Idade Adulta
Nº total de cães	57	14
Animais em remissão clínica e parasitológica pós-terapêutica (%)	38 (67%)	5 (36%)
Recidivas (%)	11 (19%)	8 (57%)
Sem atingir a cura parasitológica (%)	7 (12%)	1 (7%)

Embora os resultados deste estudo retrospectivo não sejam extraordinários, em termos de eficácia terapêutica, convém referir que a maior parte dos estudos sobre o qual incidu, incluíram animais com DG refractários a outras opções terapêuticas. Ainda assim, Mueller (2004) reconhece na milbemicina uma opção a ter em conta para o tratamento da DG canina, recomendando a sua utilização na posologia de  $2\text{mg/kg/SID}$ .

### Vantagens e Desvantagens

Uma das vantagens do tratamento acaricida com a milbemicina é o facto de esta molécula apresentar uma ampla margem de segurança (Mueller, 2004), sendo aparentemente bem tolerada por raças com sensibilidade à ivermectina. No entanto, ocasionalmente podem observar-se reacções neurológicas adversas, como tremores ou ataxia (Miller et al., 1993) geralmente associadas a fenómenos de sobredosagem terapêutica. Uma vez mais, o proprietário do animal deverá ser alertado para esse risco e acompanhar de perto o animal durante todo o período de tratamento.

Para além da menor eficácia perante animais adultos, um dos principais inconvenientes associado à implementação de um protocolo terapêutico para a DG com milbemicina prende-se com o custo do tratamento, especialmente proibitivo para animais de grande porte (Gortel, 2006).

Para obviar a questão financeira, a partir do momento em que o animal atinge a remissão clínica da doença, Guaguére e Bensignor (2003) propuseram a instituição de um protocolo de manutenção, segundo o qual, a milbemicina seria administrada à posologia de  $3\text{mg/kg}$ , uma vez por semana até atingir a cura parasitológica. A opção por este protocolo de manutenção

permitirá, consoante o peso do animal, reduzir em 15-40% os custos do tratamento com milbemicina (Guaguère & Bensignor, 2003; Guaguère et al., 2008).

### 5.2.3 Outros fármacos

Para além das moléculas anteriormente descritas, várias outras têm sido utilizadas e avaliadas no tratamento da DG canina.

Por exemplo, a selamectina em aplicação tópica em unção punctiforme (Stronghold<sup>®</sup>, Pfizer), foi inicialmente apontada como uma alternativa a ter em conta para o tratamento da DC (Tarpataki, Kadocsa & Voros, 2004). Porém, Fisher e Shanks (2008) concluíram que esta formulação não apresenta eficácia no tratamento desta doença.

Pelo facto de o exosqueleto de *Demodex* sp. ser constituído por quitina, Schwassmann, Kunkle, Hepler e Lewis (1997) avaliaram também a utilização de Lufenuron (Program<sup>®</sup>, Novartis), um composto que inibe a síntese e a deposição de quitina, como alternativa ao amitraz para o tratamento da DG canina. No entanto, verificaram que este fármaco, não apresenta aparentemente qualquer eficácia terapêutica.

Dado que, o desenvolvimento da demodecose parece estar associado a uma disfunção imunitária, especulou-se se a co-administração de imunoestimuladores, tais como o levamisol, o muramil-dipéptido micobacteriano ou a vitamina E, poderia eventualmente favorecer a regressão desta doença (Scott et al., 2001). Embora os resultados não sejam totalmente conclusivos, Mueller (2004) sublinha que, a administração de imunoestimulantes, na prática não parece contribuir para melhorar a taxa de sucesso terapêutico.

Mesmo ultrapassando o âmbito deste trabalho importa ainda referir que, na ciência homeopática utiliza-se com regularidade o *Arsenicum album* e o *Sulphur* para o tratamento da DC (S. Pacca, comunicação pessoal, Setembro 18, 2009).

### 5.3 Critérios de escolha de um acaricida

Tal como foi sendo mencionado, embora nem todos os fármacos e formulações estejam devidamente licenciados para o tratamento da DC, existem várias opções terapêuticas com eficácia documentada para esse propósito.

A escolha final do produto a utilizar dependerá de vários factores e condicionantes, entre os quais, o tamanho e a gravidade das lesões, a comodidade de aplicação, o custo ou a existência de doenças associadas (Hubert et al., 2003; Guaguère et al., 2008), os quais deverão ser analisados com especial atenção.

**Extensão e tamanho das lesões**

A extensão e o tamanho das lesões são um dos primeiros factores a orientar essa decisão. Assim sendo, perante um cão de grande porte ou um animal cuja superfície lesada é extensa, poderá ser melhor optar por utilizar compostos acaricidas sistémicos (como a milbemicina oxima ou a ivermectina) ou a moxidectina em unção punctiforme (Advocate<sup>®</sup>).

Na presença de um quadro de pododemodectose, em especial diante de lesões refractárias ao tratamento tópico com amitraz, é preferível optar-se por lactonas macrocíclicas sistémicas.

**Gravidade das lesões**

A gravidade das lesões é também um aspecto importante a ter em consideração. Num quadro de DG, complicado com infecção bacteriana grave, a utilização tópica de amitraz poderá estar contra-indicada, tendo em conta os riscos toxicológicos que a sua utilização pode acarretar. Nessa situação será conveniente, antes de iniciar a terapêutica acaricida, tratar primeiramente a infecção bacteriana que prolifera, através de antibioterapia e/ou champô anti-bacteriano apropriados. De qualquer forma, nas formas supuradas em concreto é sempre preferível utilizarem-se moléculas acaricidas sistémicas.

**Comodidade**

A comodidade e a facilidade de aplicação de um determinado produto são factores importantes no momento de decidir por esse mesmo produto. Este aspecto é relevante, nomeadamente em animais de grande porte, nos quais a utilização de acaricidas sistémicos por via oral ou a aplicação de medicamentos em unção punctiforme afiguram-se como opções bastante mais fáceis e práticas de administrar do que os fastidiosos banhos de amitraz.

**Custo – Preço**

Tendo em conta que, na maior parte dos casos o tratamento da DG prolonga-se por vários meses, o custo do medicamento a utilizar será um factor a ter em consideração. Especialmente em animais de grande porte, no momento de optar pelas lactonas macrocíclicas sistémicas (em especial a milbemicina e a ivermectina), o factor preço deverá ser tido em conta pois, um protocolo terapêutico envolvendo estas moléculas poderá resultar bastante oneroso.

Não obstante, as razões subjacentes a essa escolha e as vantagens e desvantagens de cada uma das opções elencadas, em particular o seu custo-benefício, deverão ser amplamente debatidas e explicadas ao proprietário.

## **Raça**

A raça é também um factor determinante na escolha do produto a utilizar. Nas raças que apresentam uma especial susceptibilidade para desenvolver reacções idiossincráticas (Collie e Shetland entre outras, vide Quadro 3), a utilização para o tratamento da DG de lactonas macrocíclicas sistémicas (em especial a ivermectina e em menor grau a moxidectina), não está recomendada. Por seu turno, o tratamento tópico com banhos de amitraz, não está recomendado para canídeos da raça Chihuahua assim como para outras raças miniatura.

## **Doenças Associadas**

Em animais com diabetes mellitus e/ou hiperadrenocorticismismo, em razão das suas propriedades  $\alpha_2$ -agonistas (hiperglicémia), a utilização de amitraz está também contraindicada.

### **5.4 Tratamento das doenças associadas**

Como foi anteriormente referido, a DC encontra-se por vezes associada a outras afecções que geralmente contribuem para piorar o seu prognóstico. Assim sendo, o tratamento da DG não implica somente a utilização de acaricidas, pelo que é fundamental tratar simultaneamente as doenças eventualmente associadas que contribuem para a diminuição da taxa de sucesso terapêutico.

A DG canina encontra-se frequentemente agravada por lesões de piodermite secundária, com potenciais repercussões orgânicas, que urge debelar. Um quadro ligeiro de piodermite superficial poderá ser adequadamente controlado, unicamente mediante a aplicação tópica de um champô antibacteriano, sob a forma de banhos (Ferrer, 2008b; Lloyd, 2009b). Entre os champôs terapêuticos, o champô de peróxido de benzoílo é um dos mais utilizados pois, para além de ser bastante eficaz contra bactérias *Staphylococcus* spp., promove ainda o “flushing” folicular, contribuindo para diminuir a carga bacteriana à superfície da pele. A frequência de aplicação deste produto poderá variar consoante a gravidade das lesões, no entanto geralmente é aplicado inicialmente a cada 3 dias, seguindo mais tarde um regime semanal de manutenção (Rosenkratz, 2009).

Embora os banhos terapêuticos possam ser empregues na maioria dos casos de pioderma canina, quadros clínicos de maior gravidade, irão requerer obrigatoriamente a (co)-implementação de um protocolo de antibioterapia. Os antibióticos mais frequentemente utilizados para tratar a piodermite canina, incluem a cefalexina a 15-30mg/kg/BID-SID (Toma et al., 2008) e a amoxicilina/ácido clavulânico a 12,5-25mg/kg/TID-BID.

Nos casos especiais de pioderma complicada por *Pseudomonas aeruginosa*, será preferível utilizar um tratamento antibiótico à base de fluorquinolonas (Ferrer, 2008b; Lloyd, 2009b), como a enrofloxacina a 5mg/kg/SID. Segundo Mueller e Stephan (2007), a pradofloxacina na posologia de 3mg/kg/SID, parece ser igualmente eficiente em piodermas profundas.

Relativamente à duração do tratamento para a pioderma associada, o período mínimo a instituir para piodermes superficiais é geralmente de 3 a 4 semanas, enquanto para as piodermes profundas será de 6 a 8 semanas.

Geralmente o tratamento da piodermite e o da demodecose são instituídos em simultâneo. No entanto, na presença de uma demodecose supurada na qual a integridade cutânea esteja de tal modo alterada que, pelo perigo de septicemia pode constituir uma urgência dermatológica, sendo necessário iniciar em primeiro lugar e de imediato a antibioterapia para debelar a piodermite. Nessa situação, a instituição imediata da aplicação tópica de um acaricida, poderia acarretar um risco de irritação e toxicidade bem grave.

No que diz respeito à demodecose de idade adulta, tal como foi referido está muitas vezes associada à co-existência de outras doenças ou factores imunossupressores, sendo que na maioria dos casos, a eficácia terapêutica e a taxa de cura são bastante mais reduzidas. Não obstante, alguns autores sugerem que caso a doença ou factor co-existente sejam identificados e tratados correctamente e atempadamente, a demodecose poderá curar espontaneamente.

Convém ainda referir uma vez mais que, perante um animal com demodecose seja qual for a manifestação clínica ou a gravidade do quadro clínico, pelas repercussões imunossupressoras que a sua utilização acarreta, a utilização de corticóides está totalmente contra-indicada.

### **5.5 Monitorização da Terapêutica**

Ao longo do tratamento acaricida, é da maior importância monitorizar no animal a resposta clínica e parasitária a essa mesma terapêutica. No caso de a monitorização terapêutica não ser realizada convenientemente, a probabilidade do animal atingir a cura completa poderá diminuir consideravelmente.

Durante o tratamento acaricida para a demodecose, a monitorização da resposta à terapêutica deverá ser realizada mensalmente, mediante RC de controlo efectuada sistematicamente, sobre as lesões corporais anteriormente afectadas. Este procedimento permite avaliar a eficácia do protocolo terapêutico instituído, perspectivando uma diminuição gradual no número total de ácaros *Demodex* sp. presentes no material de raspagem, em especial na proporção das suas formas imaturas. No decorrer destas operações de controlo e monitorização, todos os ácaros encontrados, qualquer que seja o seu estágio evolutivo, (incluindo ácaros mortos ou fragmentos de ácaros) devem ser assinalados e registados

correctamente. Este procedimento de monitorização da resposta à terapêutica, deverá ser continuado até ao momento em que não se encontrem quaisquer ácaros *Demodex* sp. no produto das raspagens (exame parasitológico negativo).

Por vezes, no decorrer do tratamento, não se observa qualquer diminuição no número de *Demodex* sp encontrados no material de raspagem. Tal achado poderá significar que, o tratamento instituído não está a ser correctamente efectuado ou que não constitui a melhor opção terapêutica. Perante este ultimo caso, será de considerar aumentar a posologia e/ou frequência de administração do fármaco ou inclusivamente optar por uma outra molécula acaricida.

Sendo certo que, a interrupção prematura do tratamento poderá favorecer o desenvolvimento de recidivas e o aparecimento de ácaros resistentes, essa decisão deverá ser bastante ponderada. A remissão clínica do animal precede geralmente a sua cura parasitológica (Scott et al., 2001; Guaguère et al., 2008), portanto, a decisão de interromper o tratamento, ao invés de apoiar-se unicamente na melhoria clínica do animal, deverá ter por base a ocasião a partir da qual o animal atinge o momento em que os exames parasitológicos são negativos para ácaros.

Embora o período de tratamento seja geralmente bastante prolongado, por precaução o tratamento deverá ser mantido até que se obtenham duas séries de raspagens negativas com um mês de intervalo, qualquer que seja o acaricida utilizado (Hubert et al., 2003). Ainda assim, alguns autores defendem que, ultrapassado esse período suplementar, de forma a diminuir a probabilidade de uma recidiva, o tratamento deverá ser ainda prolongado por mais um mês (Scott et al., 2001).

### **5.6 Acompanhamento pós-terapêutico (*Follow-up*)**

Por precaução, findo o período de tratamento, o veterinário deverá alertar o proprietário para a possibilidade do seu animal recidivar (reaparecerem novas lesões), qualquer que seja o grau de remissão clínica apresentado (Mueller, 2004). Assim sendo, uma vez interrompido o tratamento, o animal deverá ser acompanhado com regularidade, de forma a detectar precocemente o aparecimento de uma eventual recidiva.

No prazo de um ano após a interrupção do tratamento, o animal deverá ter um acompanhamento pós-terapêutico através de uma consulta de seguimento de dois em dois meses (Hubert et al., 2003, Guaguère et al., 2008). Ao longo desse ano, será igualmente de evitar a administração de todo e qualquer fármaco imunossupressor (Scott et al., 2001).

Posto isto, a cura completa para a demodecose deverá ser apenas declarada, caso o animal não apresente qualquer recidiva clínica durante os doze meses subsequentes à interrupção do tratamento (Scott et al., 2001; Gortel, 2006).

## **5.7 Recidivas e casos especiais refractários ao plano terapêutico**

### **Casos Refractários**

Ao longo do tratamento para a DG, alguns animais embora cessem os sinais clínicos para a doença, jamais acabarão por alcançar a cura parasitológica, seja qual for o protocolo terapêutico utilizado. Estes casos, requerem por vezes que lhes seja implementado um tratamento crónico de manutenção a longo prazo, com frequência de administração e posologia apropriada (Scott et al., 2001).

Embora Scott et al. (2001), não recomendem a utilização combinada de fármacos acaricidas no tratamento da demodecose, excepcionalmente, diante de casos especiais refractários à terapêutica, poderá ser necessário associar empiricamente um acaricida tópico a uma molécula sistémica. Não obstante, para além da possibilidade desta associação poder aumentar os riscos de toxicidade para o animal, não existe qualquer estudo científico que comprove a sua eficácia.

Scott et al. (2001) estimam que, aproximadamente 10% dos animais tratados para a doença jamais atingirão a cura permanente. Com uma outra visão, Burrows (2000) sustenta que, muitos desses casos aparentemente refractários à terapêutica, não deverão ser considerados como “resistentes” à terapêutica. Segundo Burrows, estas situações resultarão sim, de erros e falhas na concepção e execução do plano terapêutico ou da existência concomitante de outras doenças.

### **Recidivas**

De acordo com Guaguère et al. (2008), no prazo de doze meses a partir da interrupção do tratamento, em média, 15% dos cães em remissão clínica, acabarão por recidivar. Entre os principais factores que contribuem para o aparecimento de uma recidiva listados no Quadro 5, Burrows (2000) destaca a contributo da incorrecta monitorização da resposta à terapêutica.



Quadro 5 – Principais factores que contribuem para o insucesso terapêutico e para o aparecimento de recidivas (Adaptado de Burrows, 2000)

Erro na identificação e tratamento de infecções bacterianas concomitantes
Erro na identificação e no manejo de outro problema médico concomitante
Utilização incorrecta do fármaco acaricida
Erro na monitorização da resposta à terapêutica do animal

Na maior parte dos casos que acabam por sofrer uma recaída ao interromper o tratamento, a recidiva ocorrerá durante o primeiro trimestre ou mais tardiamente ao fim de nove ou mais meses após a interrupção do tratamento (Scott et al., 2001).

Relativamente à primeira situação, na qual o animal recidiva precocemente, esta dever-se-á provavelmente à interrupção prematura do tratamento e/ou à realização do tratamento durante um período de tempo insuficiente. Nos casos em que esta interrupção prematura não é resultado directo da decisão do proprietário, estará porventura relacionada com irregularidades ou erros na monitorização da resposta à terapêutica, o que se repercute na obtenção de falsos negativos nas RC de controlo.

No entanto convém referir que, à medida que prossegue o tratamento, a carga parasitária presente nas raspagens vai diminuindo, pelo que também é cada vez mais difícil detectar *Demodex* sp. nas amostras recolhidas, daí que os ácaros remanescentes poderão facilmente passar despercebidos.

Perante situações de recidiva precoce, geralmente o acaricida utilizado poderá ser novamente reutilizado, adaptando o protocolo terapêutico, ao introduzir pulsoterapia (Ghubash, 2006) ou tornando-o mais agressivo e adequando-o a um período mais prolongado (Scott et al., 2001). Nos casos em que a recidiva surge num período mais tardio, será conveniente optar por outra molécula acaricida (Scott et al., 2001).

## 6. Prognóstico

Nas últimas décadas, a introdução no tratamento da DC de novas moléculas acaricidas, melhorou de forma significativa o prognóstico desta doença. Não obstante, a demodecose continua a não ser uma doença fácil de tratar e o proprietário do animal deverá ter a plena noção desse aspecto desde o primeiro instante (Scott et al., 2001).

Consoante a idade, a forma clínica apresentada e o grau de complicação secundária manifestado pelo animal, o prognóstico da DC, poderá variar consideravelmente.

### 6.1 Forma Localizada

A forma localizada da demodecose, tal como referiram Mathet et al. (1996) cura espontaneamente em 90-95% dos casos, assim sendo o seu prognóstico é considerado favorável.

As formas localizadas especiais, otodemodecose e pododemocose, pelo facto de geralmente necessitarem um tratamento mais prolongado, têm um prognóstico mais reservado.

### 6.2 Forma Generalizada

Apesar de Scott et al. (2001) sublinharem que a instituição do tratamento apropriado, permite curar 90% dos cães com DG, este tratamento revela-se por vezes bastante oneroso e prolongado, podendo alongar-se por vários meses.

O prognóstico da DG pode variar de reservado a bom, contribuindo para essa variação, um conjunto de factores que intervém na sua evolução clínica, entre os quais a gravidade e a extensão das lesões, a idade do animal e ainda o grau de contaminação bacteriana.

Na ausência de complicações bacterianas secundárias e caso as lesões não sejam graves nem extensas, o prognóstico da DG pode ser considerado favorável a bom. No entanto, perante um quadro de DG supurada, com lesões crónicas e extensas, porventura agravado com bactérias resistentes à terapêutica e/ou *Pseudomonas aeruginosa* ou *Proteus* sp., o prognóstico será de reservado a mau (Cadiergues & Franc, 1995).

Relativamente à idade da manifestação clínica da doença, enquanto em animais jovens o prognóstico da DG é geralmente favorável, nos adultos como a DG encontra-se geralmente associada a doenças concomitantes, o prognóstico irá depender em grande medida do prognóstico da doença subjacente (Shaw & Foster, 2000). Quando a causa subjacente ao desenvolvimento da DG é iatrogénica e é devidamente solucionada, o prognóstico pode ser favorável a bom. No entanto, na presença de doenças concomitantes, que tornam a demodecose geralmente mais difícil de curar (Burrows, 2000), o prognóstico será reservado.

Convém referir ainda que, para o prognóstico da DG, é da maior importância o empenho e a dedicação do proprietário do animal já que, um proprietário colaborante e determinado em fazer cumprir na totalidade o plano terapêutico, poderá contribuir positivamente para a resolução da doença.

### III. Componente Prática: Relato de Casos

#### 1. Material e Métodos

Os casos que seguidamente irão ser descritos e comentados, resultam de uma compilação da situação clínica de DC, observada, diagnosticada e acompanhada durante o período de estágio no ambulatório de Dermatologia do HV da FMVZ/UNESP em Botucatu (São Paulo).

Cada um destes casos, foi encaminhado do serviço de triagem para a consulta de especialidade por apresentar lesões do foro dermatológico. No ambulatório de Dermatologia, mediante a realização e interpretação de uma minuciosa anamnese e com o recurso às técnicas semióticas mais apropriadas, iniciou-se a aproximação ao diagnóstico da doença.

No acto de consulta, um total de trinta e três canídeos manifestaram um leque de alterações dermatológicas, compatíveis com um quadro clínico de Demodecose. Deste grupo, apenas vinte casos foram incluídos no estudo, pois revelaram-se positivos para o diagnóstico de Demodecose.

O diagnóstico de DC foi estabelecido após detectar ácaros *Demodex canis* no produto das RC profundas, realizadas sobre as regiões afectadas.

Os animais incluídos neste estudo foram convenientemente tratados. Na grande maioria dos casos (95%), optou-se por instituir uma terapêutica com ivermectina em comprimidos, administrada p.o. na posologia de 600µg/kg/SID. Os restantes 5% (1 caso), foram tratados com Promeris Duo<sup>®</sup>. Nos casos tratados com ivermectina, o período mínimo de tratamento inicialmente instituído foi de trinta dias, seguido de uma consulta de revisão mensal para acompanhar e monitorizar a resposta clínica e parasitológica do animal à terapêutica. O protocolo terapêutico foi mantido até ao aparecimento de sinais de melhoria clínica e à obtenção de três raspagens consecutivas negativas para *Demodex* sp. Ao obter a primeira raspagem negativa para *Demodex canis*, foram efectuadas duas raspagens suplementares, com um intervalo de quinze dias, até obter a terceira raspagem negativa, momento a partir do qual se considerava atingida a cura parasitológica e o tratamento seria descontinuado.

## 2. Descrição dos Casos Clínicos

### Caso nº 1 -Kiara

**Anamnese:** Kiara é um canídeo do sexo feminino, com um ano de idade, da raça Chow Chow. Segundo a proprietária, este animal tinha um histórico de demodecose, agravando-se o quadro clínico sempre que entrava no estro. Quanto à situação clínica dos restantes elementos da ninhada, a proprietária não soube informar acerca do seu estado clínico.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** A exploração física do animal, detectou a presença de lesões dermatológicas eritematosas com localização ventral (cervical e abdominal) e dorsal (torácico).

Uma vez mais, o diagnóstico definitivo estabeleceu-se ao detectar a presença de ácaros *Demodex canis*, no produto da raspagem profunda.

**Tratamento e Evolução:** O tratamento prescrito para a afecção diagnosticada, envolveu a administração oral de ivermectina, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, por um período inicial de trinta dias. Para a infecção bacteriana secundária, optou-se pela cefalexina, administrada por igual período de tempo.

Após a remissão completa dos sinais clínicos e realizadas as três RC de controlo, negativas para ácaros *Demodex canis*, Kiara atingiu a cura parasitológica, tendo-lhe sido atribuída a alta médica.

### Caso nº 2 - Livia

**Anamnese:** Livia é um canídeo do sexo feminino, com aproximadamente dois anos de idade, de raça indeterminada, pêlo curto e 20 kg de peso vivo. Foi encontrada pelo actual proprietário, abandonada na rua, exibindo lesões cutâneas extensas por todo o corpo.

Como fora recentemente adoptado, o proprietário não soube indicar a existência de eventuais doenças prévias ou a situação clínica dos familiares ou co-habitantes.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** Este animal deu entrada no HV manifestando um quadro avançado de lesões dermatológicas, agravado com uma infestação por larvas de mosca indutoras de miíases e uma infecção bacteriana, apresentando-se num estado apático e caquético.

Relativamente ao quadro dermatológico, tal como atestam as Figuras 22 e 23, o animal apresentava uma alopecia difusa em especial na cabeça, extremidades corporais e região ventral. Concomitantemente, exibia também eritema, hiperpigmentação, crostas, úlceras, hiperqueratose e formação de exsudado sobre as regiões acima referidas.

Figura 22 – Quadro clínico manifestado pelo canídeo Livia na primeira consulta, evidenciando alterações dermatológicas, localizadas predominantemente na cabeça, ventre e extremidades corporais. (Cortesia FMVZ-UNESP)



Figuras 23 – Imagem detalhada das lesões dermatológicas e complicações secundárias encontradas na face (A) e nas extremidades posteriores (B), do canídeo Livia (Cortesia FMVZ-UNESP).



A



B

Perante este quadro clínico, como é procedimento de rotina na consulta de dermatologia, efectuaram-se RC seriadas, nas regiões afectadas, tendo sido a partir destas que após a identificação de ácaros *Demodex*, se diagnosticou DG.

**Tratamento e Evolução:** Imediatamente após a remoção completa das miíases e a estabilização do animal, foi instituído o plano terapêutico para a DG supurada. A estratégia terapêutica implementada envolveu a utilização de um fármaco acaricida para a demodecose, juntamente com um antibiótico sistêmico, associado à aplicação de um champô antibacteriano/antifúngico, sob a forma de banhos para as infecções concomitantemente diagnosticadas.

Como tratamento acaricida, optou-se pela administração oral de ivermectina, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, por um período inicial de trinta dias. Para debelar a infecção bacteriana/fúngica que entretanto proliferava, foi indicada a medicação oral com cefalexina/BID, associada à aplicação de um champô de clorexidina a 4% a cada quatro dias, por igual período de tempo.

Findo esse período, Livia regressou ao HV para a consulta de seguimento, onde se apresentou com melhor atitude e aparência, exibindo crescimento piloso, e uma remissão parcial dos sinais clínicos, mantendo porém alguns focos de alopecia, hipotricose e eritema, como demonstra a Figura 24. A sua recuperação incompleta, coincidiu com o resultado da raspagem de controlo, que se revelou positivo para ácaros *Demodex canis*. Este facto veio reforçar a necessidade do plano terapêutico ser prolongado por mais trinta dias, de forma a atingir numa primeira fase a cura clínica, e posteriormente a cura parasitológica.

Figura 24 – Quadro clínico de Livia, após um mês de tratamento, apresentando uma remissão parcial dos sinais clínicos e crescimento piloso ligeiro, nas zonas anteriormente afectadas.

(A) – Cabeça; (B) – Extremidades corporais; (C) – Ventre; (D) – Peito.

(Imagens gentilmente cedidas por Dr. Jorge Conti, FMVZ/UNESP)



A



B



Na seguinte consulta de acompanhamento, Livia apresentou remissão total dos sinais clínicos e a primeira RC negativa para ácaros *Demodex canis*.

Ao fim de trinta dias, e ao perfazer um total de noventa dias de medicação contínua com ivermectina, Livia realizou a última RC negativa para ácaros, tendo-lhe sido concedida alta médica.

### Caso nº 3 - Maia

**Anamnese:** Maia é um canídeo do sexo feminino, com seis meses de idade, de raça indeterminada e 9 kg de peso vivo. Este animal deu entrada no HV apresentando um quadro de alopecia e prurido intenso, iniciado há dois meses atrás. Relativamente ao historial clínico dos familiares, Maia fora adoptada da rua, portanto a proprietária, não soube informar, se os progenitores ou restantes elementos da ninhada, apresentariam um quadro lesional semelhante.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** As principais alterações dermatológicas observadas no exame físico foram alopecia multifocal, cuja localização, como evidencia a Figura 25, recaía preferencialmente sobre a face, região axilar, e dorso.

Figura 25 – Padrão de distribuição das lesões de alopecia presentes no canídeo Maia.

(A) – Tronco; (B) - Face





Face ao quadro lesional apresentado e de acordo com o protocolo de actuação nestas situações, procedeu-se à RC profunda junto às zonas afectadas.

O diagnóstico definitivo foi estabelecido após se detectarem ácaros *Demodex canis* no produto da RC profunda, entretanto realizada (Figura 26).

Figura 26 – Visualização de ácaro *Demodex canis*, nos produtos da raspagem cutânea, realizada nas zonas afectadas do canídeo Maia. Ampliação: Objectiva 10x; Ocular 20x.



**Tratamento e Evolução:** Neste caso, o medicamento utilizado para o tratamento da demodecose foi, uma vez mais a ivermectina, administrada p.o., sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, durante um período inicial de trinta dias. Como o animal não apresentava quaisquer sinais de complicação bacteriana secundária, não foi indicada qualquer estratégia de antibioterapia.

Na primeira consulta de seguimento, Maia apresentou crescimento piloso e remissão dos sinais clínicos, revelando-se a primeira RC de controlo negativa para ácaros *Demodex canis*. A terapêutica diária com ivermectina foi continuada por mais trinta dias, não apresentando, durante esse período qualquer recidiva do problema dermatológico. As duas raspagens profundas de controlo, que entretanto foram realizadas, revelaram-se uma vez mais, negativas para ácaros *Demodex canis*. Dessa forma, findos sessenta dias de tratamento com ivermectina e três raspagens negativas para *Demodex canis*, atingida a cura clínica e parasitológica, foi-lhe concedida alta médica.

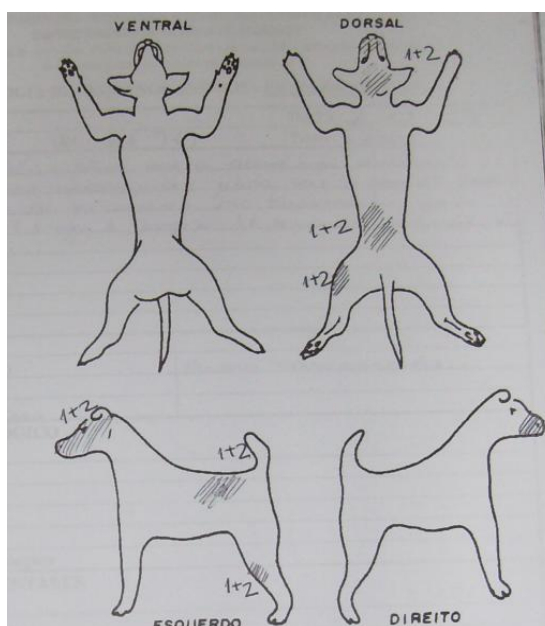
#### Caso nº 4 - Maria

**Anamnese:** Deu entrada no serviço de Dermatologia do HV, Maria, um canídeo do sexo feminino, de raça indeterminada, com quatro meses de idade e 6 kg de peso vivo. Este animal apresentava lesões dermatológicas, que apareceram subitamente há um mês, tendo evoluído rapidamente nesse espaço de tempo. Concomitantemente ao problema dermatológico foi também diagnosticada ehrliquiose.



**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** De acordo com os relatos do proprietário, o animal apresentava alopecia difusa ao longo do corpo, com sinais de prurido intenso, em especial na cabeça e região lombossacra, tal como ilustra a Figura 27. O proprietário acrescentou ainda a presença de seborreia seca e a existência de um odor fétido que emanava das regiões afectadas. O diagnóstico presuntivo foi confirmado após avaliação da RC profunda, na qual foram encontrados ácaros *Demodex canis*

Figura 27 – Padrão de distribuição das lesões de alopecia e prurido apresentadas pelo canídeo Maria.  
(Cortesia do Serviço de Dermatologia da FMVZ/UNESP)



**Tratamento e Evolução:** Uma vez mais, foi implementado um plano terapêutico, direccionado tanto para a demodecose, como para a infecção bacteriana secundária que, aparentemente proliferava.

Como tratamento acaricida foi prescrito ivermectina, a administrar p.o., sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, durante um período inicial de trinta dias. Para controlar a infecção bacteriana, foi recomendada a utilização de um sabonete antiséptico contendo triclosan (Soapex<sup>®</sup>), por igual período de tempo.

Na primeira consulta de seguimento, o animal manifestou uma melhoria do quadro clínico, com remissão dos sinais clínicos, afigurando-se negativo para *Demodex canis* na primeira RC de controlo. O tratamento acaricida com ivermectina, foi mantido por mais quinze dias, de forma a evitar recidivas. Para assegurar a eficácia terapêutica e a cura parasitológica da doença, no intervalo de quinze dias, foram realizadas adicionalmente duas RC de controlo. Essas raspagens de controlo revelaram-se negativas para *D. canis* pelo que, após um período

total de quarenta e cinco dias de tratamento, com remissão clínica e três raspagens negativas foi-lhe concedida alta médica.

### **Caso nº 5 – Suzy**

**Anamnese:** Suzy, é uma cadela inteira, com sete anos de idade, da raça Caniche, com pelagem preta e 8 kg de peso vivo. Este animal deu entrada no serviço de Dermatologia, apresentando lesões do foro dermatológico, iniciadas há um mês e agravadas durante o período éstrico. De acordo com o proprietário, anteriormente à condição actual, o animal padecia também de ehrliquiose e otite crónica.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** As alterações dermatológicas distribuíam-se preferencialmente pelas extremidades, pavilhões auriculares e dorso, caracterizando-se por lesões de alopecia multifocais, eritema e pústulas, com carácter pruriginoso.

Examinando o animal, não foram detectados quaisquer ectoparasitas (pulgas, piolhos ou carraças). Assentando a suspeita clínica em demodecose, implementou-se o protocolo de rotina para estes casos, efectuando uma raspagem profunda de pele nas regiões afectadas. O diagnóstico definitivo foi estabelecido após a visualização de ácaros *Demodex canis* nos produtos da raspagem.

**Tratamento e Evolução:** Para tratar esta afecção, optou-se pela ivermectina, administrada p.o., sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, ao longo de sessenta dias de tratamento. Para a infecção bacteriana secundária, foram indicados banhos de clorexidina a 3%, a cada quatro dias, por igual período de tempo.

Na consulta de seguimento, o animal já apresentava crescimento piloso e remissão dos sinais clínicos, apresentando nessa ocasião, a primeira RC negativa para *Demodex* sp. O tratamento acaricida foi prosseguido, e os banhos de clorexidina alterados para uma frequência quinzenal. Mais tarde foram realizadas, num intervalo de quinze dias, duas raspagens de pele, que resultaram negativas para ácaros. Desta forma, após um período total de noventa dias de tratamento e três raspagens negativas para *Demodex canis* foi-lhe concedida alta médica.

### **Caso nº 6 - Victor**

**Anamnese:** Victor é um canídeo do sexo masculino, com sete anos e oito meses de idade, da raça Lhasa Apso. Deu entrada no serviço de Dermatologia do HV apresentando lesões do foro dermatológico, detectadas há dois meses, manifestando um prurido intenso. Relativamente a doenças anteriores, o proprietário refere que já padecia de ehrliquiose.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** Este animal apresentava lesões de alopecia multifocais, com carácter pruriginoso, localizadas predominantemente nas regiões inguinal, palpebral, nasal e extremidades corporais.

Após terem sido visualizados ácaros *Demodex canis* no material de raspagem, foi diagnosticada demodecose.

**Tratamento e Evolução:** Uma vez mais, o animal foi tratado com ivermectina, a administrar por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, durante um período inicial de trinta dias.

Para a infecção bacteriana secundária, foi recomendado um champô de peróxido de benzoílo a 2,5%, a aplicar sob a forma de banhos a cada três dias, juntamente com um sabonete antibacteriano contendo triclosan (Protex<sup>®</sup>), a cada doze horas por igual período de tempo.

Na primeira consulta de seguimento, Victor, apresentou crescimento piloso e remissão parcial dos sinais clínicos, revelando-se a primeira RC de controlo negativa para *Demodex canis*. No entanto, para evitar recidiva da doença, o tratamento com a ivermectina foi continuado por mais quinze dias, enquanto os banhos antibacterianos foram ajustados para uma frequência quinzenal.

Quando regressou para a segunda consulta de seguimento, Victor mostrou remissão completa dos sinais clínicos da doença, apresentando a segunda raspagem de controlo negativa para ácaros *Demodex canis*, sendo o tratamento prolongado durante mais quinze dias, até à derradeira raspagem de controlo.

Infelizmente, Victor não regressou para a derradeira consulta de seguimento e monitorização terapêutica, não sendo portanto possível determinar se terá curado por completo desta afecção.

### **Caso nº 7 - Laila**

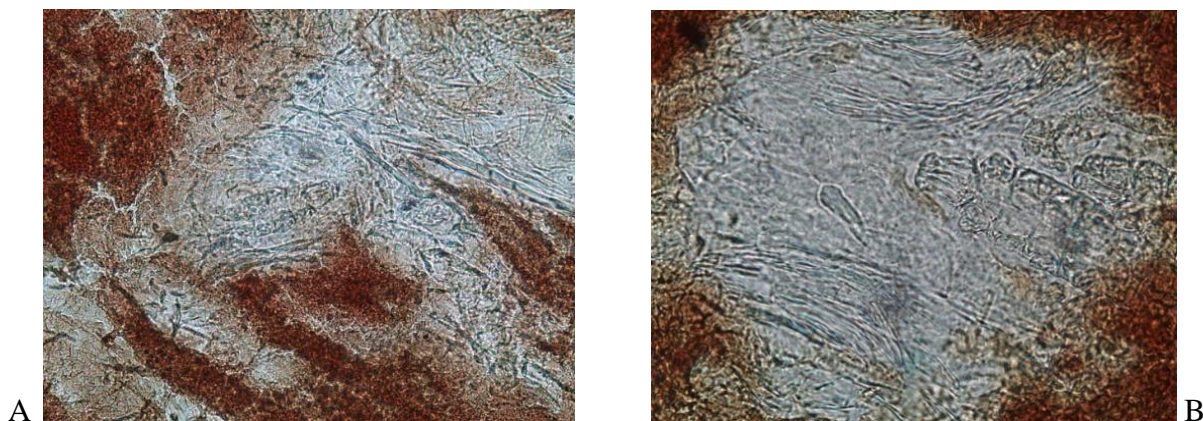
**Anamnese:** Laila é um canídeo do sexo feminino, com dez meses de idade, de raça indeterminada. Compareceu à consulta de Dermatologia, apresentando um quadro lesional do foro dermatológico, iniciado há três semanas atrás.

Relativamente a antecedentes familiares, o proprietário não soube informar acerca da situação clínica dos restantes animais da ninhada.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** As principais lesões dermatológicas presentes à exploração física eram focos de alopecia, eritema e crostas, distribuídas especialmente pelo focinho e pela região ventral.

Seguindo o protocolo de actuação nestas situações, procedeu-se à RC profunda sobre as regiões afectadas. Como confirma a Figura 28, foram visualizados ácaros *Demodex canis* no produto da raspagem, pelo que lhe foi diagnosticado demodecose.

Figura 28 – Microfotografia obtida a partir do material de raspagem cutânea, recolhido de zonas lesadas do canídeo Laila, onde se visualizam ácaros *Demodex canis*, compatíveis com o diagnóstico de demodecose. Ampliação: Ocular 10x; Objectiva 20x (A) e 40x (B), respectivamente.



**Tratamento e Evolução:** Neste caso, optou-se uma vez mais por utilizar a ivermectina como fármaco acaricida, administrada p.o., sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID durante um período inicial de trinta dias.

Na primeira consulta de seguimento apesar de Laila, manifestar uma melhoria significativa do quadro clínico, as RC de controlo revelaram a presença de ácaros *Demodex canis*, assim sendo o tratamento foi prolongado por mais trinta dias. Findo o período complementar de tratamento, Laila regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica, já com a remissão completa dos sinais clínicos, apresentando nessa ocasião, a primeira raspagem negativa para *D. canis*.

Infelizmente, Laila não regressou para as seguintes consultas de acompanhamento e monitorização terapêutica e apesar de anteriormente apresentar remissão clínica total, a circunstância de não ter terminado o plano terapêutico, não permite aferir uma eventual recidiva da doença.

### Caso nº 8 - Catiuska

**Anamnese:** Catiuska é uma cadela inteira com dez anos de idade, de raça indeterminada e 34kg de peso vivo. Deu entrada no serviço de Dermatologia apresentando focos de alopecia iniciados há um mês, na região labial, evoluindo rapidamente para todo o corpo. O seu

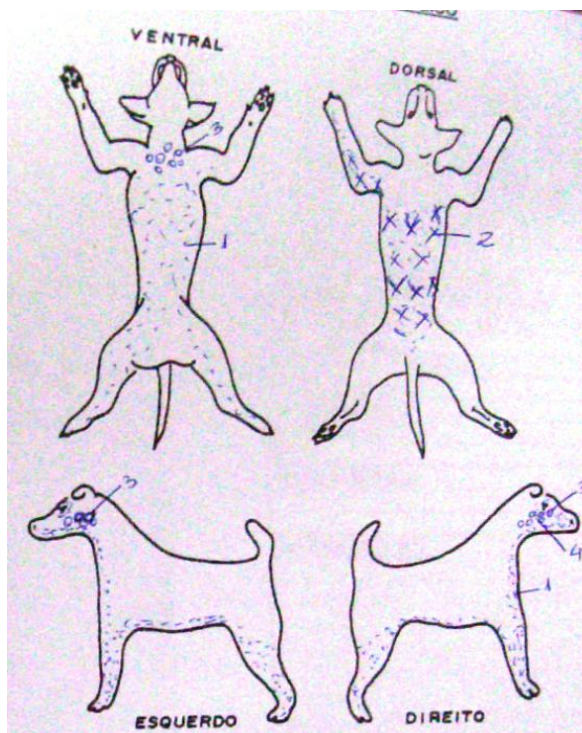
proprietário não indicou qualquer afecção prévia digna de registo, referindo no entanto que havia parido recentemente duas crias.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** Na exploração física do animal foram observadas lesões de alopecia difusa, eritema, seborreia, úlceras, fístulas e liquenificação, agravadas ainda por uma infestação por larvas de mosca indutoras de miíases junto à face (Figura 29).

Tal como foi referido anteriormente, as lesões iniciaram-se ao redor da boca, progredindo em seguida para a face, pálpebras, extremidades e ventre do animal.

A abordagem ao diagnóstico da situação clínica do animal envolveu a realização de RC profundas, a partir das quais se diagnosticou demodecose, após a visualização de ácaros *Demodex canis*.

Figura 29 – Padrão de distribuição das lesões dermatológicas evidenciadas pelo canídeo Catiuska.  
(Cortesia do Serviço de Dermatologia da FMVZ/UNESP)



Legenda: 1 – Alopecia, 2 – Seborreia, 3 – Eritema, 4 – Miíase

**Tratamento e Evolução:** Optou-se pelo tratamento acaricida com ivermectina, por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, durante um período de trinta dias. Por seu turno, para debelar a piodermite, foi instituída medicação com cefalexina durante um período de quinze dias.

Na consulta de seguimento, Catiuska apresentou uma boa resposta ao tratamento, manifestando uma melhoria substancial do quadro clínico. Porém a raspagem de controlo manteve-se positiva para ácaros *Demodex canis*, pelo que o plano terapêutico foi prolongado por mais trinta dias.

Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a evolução da sua resposta à terapêutica pois a Catiuska não regressou para a segunda consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

### **Caso nº 9 - Gordo**

**Anamnese:** Gordo, é um canídeo do sexo masculino, de raça indeterminada, com nove anos de idade, pelagem preta e 36 kg de peso vivo.

O animal deu entrada no hospital, exibindo lesões do foro dermatológico, iniciadas há três meses na região cervical, evoluindo rapidamente para as demais regiões corporais. Relativamente a doenças pré-existentes, de acordo com o proprietário, concomitantemente à condição actual apresentava somente papilomatose.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** O animal apresentava um quadro lesional caracterizado por alopecia difusa e crostas ao longo do corpo, o qual foi sendo agravado em resultado do prurido que entretanto se foi estabelecendo.

Em resultado da apresentação clínica, tal como é rotina nestas situações, procedeu-se à raspagem profunda de pele nas regiões afectadas. O diagnóstico definitivo foi estabelecido após a visualização do produto de raspagem positivo para *Demodex canis*.

**Tratamento e Evolução:** Foi instituído o tratamento acaricida com ivermectina, por via oral, sob a forma de comprimidos, na dosagem de 600µg/kg/SID, por um período inicial de trinta dias. Para combater a infecção bacteriana secundária, foi indicado um champô de peróxido de benzoílo a 2,5% a aplicar, sob a forma de banhos a cada cinco dias, por igual período de tempo.

Na consulta de seguimento, este animal apresentou uma melhoria apreciável do quadro clínico porém, a raspagem de controlo revelou-se positiva para *Demodex canis*, portanto o tratamento foi mantido por mais trinta dias, até novas recomendações.

Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a evolução da sua resposta à terapêutica pois este animal não regressou para a segunda consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

### **Caso nº 10 - Billy**

**Anamnese:** Billy é um canídeo do sexo masculino, de raça indeterminada com dois anos de idade.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** As principais alterações dermatológicas observadas no animal foram crostas e alopecia multifocal. Quanto ao padrão de distribuição dessas lesões, localizavam-se em especial na cabeça (lábios, pálpebras e plano nasal) e nas extremidades (dígito e almofadinhas plantares).

**Tratamento e Evolução:** Para o tratamento acaricida, optou-se por utilizar ivermectina, sob a forma de comprimidos, a 600µg/kg/SID, durante um período inicial de trinta dias.

Infelizmente, Billy não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica, daí que não seja possível avaliar com precisão a eventual resposta à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos.

### **Caso nº 11 - Jade**

**Anamnese:** Jade, é uma cadela submetida a ovariectomia, com cinco anos de idade, de raça Boxer com 24 kg de peso vivo.

As primeiras lesões dermatológicas foram identificadas há três meses, tendo sido encaminhada por um veterinário particular, diagnosticada com demodicose, mas refractária ao tratamento semanal com banhos de amitraz (o proprietário não soube precisar a que concentrações utilizava este fármaco).

Relativamente ao historial clínico, o proprietário negou a existência de quaisquer doenças anteriores. Importa ainda referir que este animal partilhava o seu espaço com outros dois canídeos. Embora sem qualquer relação de parentesco, um dos co-habitantes, apresentava lesões com alopecia semelhantes às suas, no entanto a eventual relação de causalidade terá ficado por investigar.

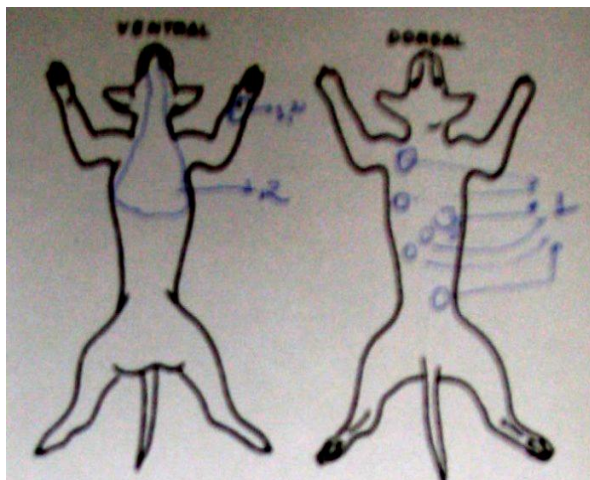
**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** No que diz respeito às lesões dermatológicas, alopecia e eritema, distribuíam-se sob a forma de pequenos focos no dorso, coalescendo num foco maior localizado na região peitoral e cervical (Figura 30).

Uma vez mais, o diagnóstico presuntivo foi corroborado através da visualização de ácaros *Demodex canis* no produto da RC.



Figura 30 – Padrão de distribuição das lesões de alopecia e eritema apresentadas pelo canídeo Jade.

(Cortesia do Serviço de Dermatologia FMVZ/UNESP)



**Tratamento e Evolução:** Como o animal era refractário ao tratamento com banhos de amitraz (anteriormente instituído), o MV responsável resolveu modificar o plano terapêutico, optando por implementar uma terapêutica com ivermectina, administrada por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, por um período de quarenta e cinco dias, até novas recomendações. Para a infecção bacteriana secundária, foi indicado clorexidina a 3%, a aplicar sob a forma de banhos a cada quatro dias, por igual período de tempo.

Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos pois este animal não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

### Caso nº 12 - Lorde

**Anamnese:** Lorde é um canídeo do sexo masculino, com sete meses de idade, da raça Boxer, pelagem branca e 27 kg de peso vivo. Compareceu, no serviço de Dermatologia do HV apresentando alterações dermatológicas agravadas ao longo de quatro meses, momento em que foram detectadas as primeiras alterações.

Relativamente ao histórico familiar, de acordo com o proprietário, foram identificados animais diagnosticados com demodecose no seio da ninhada.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** As principais alterações dermatológicas observadas no exame físico do animal caracterizavam-se por alopecia difusa, eritema, crostas (Figura 32), edema



(nas extremidades) e úlceras. Para além da enorme apatia que o animal manifestava, como atesta a Figura 32, o padrão de distribuição das lesões estendeu-se a todo o corpo.

Figura 31 - Padrão de distribuição das lesões presentes no canídeo Lorde.

(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Jorge Conti, FMVZ-UNESP).



Figura 32 – Diagrama evidenciando o padrão de distribuição das crostas no canídeo Lorde.

(Cortesia do Serviço de Dermatologia da FMVZ/UNESP).

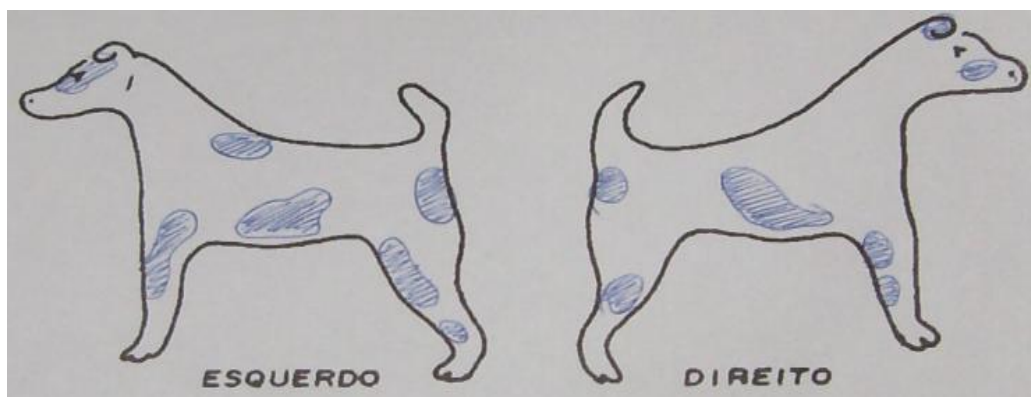


Figura 33 – Tipologia e localização das alterações dermatológicas presentes no canídeo Lorde.

(A) – Extremidade do Membro Anterior; (B) - Cabeça

(Imagens gentilmente cedidas por Dr. Jorge Conti, FMVZ-UNESP).



Como parte integrante do procedimento de actuação face a este quadro lesional, procedeu-se à RC profunda nas zonas afectadas. A suspeita diagnóstica foi confirmada após a visualização e detecção de ácaros *Demodex canis* no produto da RC.

**Tratamento e Evolução:** O plano terapêutico incluiu a administração de ivermectina, por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID e cefalexina para a infecção bacteriana secundária, durante um período inicial de trinta dias.

Infelizmente, Lorde não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica, não sendo possível portanto avaliar com precisão a eventual resposta à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos.

### Caso nº 13 - Melissa

**Anamnese:** Melissa é uma cadela inteira, com aproximadamente catorze anos de idade, de raça indeterminada e 15 kg de peso vivo. Este animal compareceu à consulta de Dermatologia manifestando lesões do foro dermatológico, iniciadas há dois meses. De acordo com o proprietário, anteriormente já padeceu de ehrliquiose e concomitantemente apresentava otite crónica.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** À exploração física, Melissa manifestava um prurido intenso, em especial, como evidencia a Figura 33, nas extremidades e na região inguinal. Quanto à tipologia das lesões, estas caracterizavam-se essencialmente por eritema, hiperpigmentação e

alopécia multifocal, localizadas preferencialmente nas extremidades, pálpebras, cauda e região inguinal (Figuras 34-35).

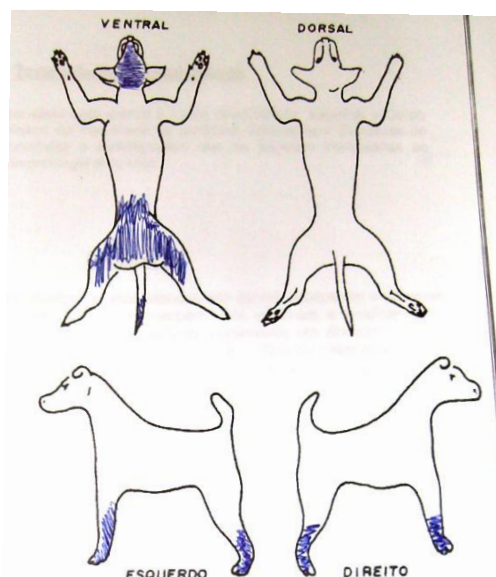
Figura 34 – Imagem demonstrativa do prurido presente na região inguinal do canídeo Melissa.

(Cortesia da FMVZ/UNESP)



Figura 35 – Diagrama evidenciando o padrão de distribuição das lesões presentes no canídeo Melissa.

(Cortesia do Serviço de Dermatologia da FMVZ/UNESP).



De seguida, procedeu-se à RC profunda de pele nas regiões afectadas. Os resultados foram conclusivos, tendo sido detectados inúmeros ácaros *Demodex canis*, no produto da raspagem, incluindo formas imaturas e adultas. A citologia auricular, também revelou a presença de ácaros *Demodex canis*. Estes resultados contribuíram para estabelecer o diagnóstico final de demodecose.

**Tratamento e Evolução:** Uma vez mais, optou-se pelo tratamento médico com ivermectina, administrada por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, por um período inicial de trinta dias. Para a infecção bacteriana secundária, foram indicados banhos com clorexidina a 3% e cefalexina, por igual período de tempo.

Infelizmente, Melissa não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica, portanto não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos.

#### **Caso nº 14 - Milk**

**Anamnese:** Milk é um canídeo do sexo masculino, de raça indeterminada, com quatro meses de idade que deu entrada na consulta de dermatologia, exibindo lesões do foro dermatológico, iniciadas há quatro dias atrás. De acordo com o proprietário, Milk contactava com outros cães, no entanto estes encontram-se aparentemente saudáveis, sem qualquer sinal de doença.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** Milk, apresentava um quadro lesional, caracterizado por lesões de alopecia multifocais, distribuídas ao nível das pálpebras e do tronco.

Para auxiliar na interpretação dos resultados obtidos através da anamnese, inspecção e exame físico, efectuaram-se RC profundas, ao redor das zonas afectadas. A detecção de ácaros *Demodex canis*, no produto da raspagem profunda veio confirmar a suspeita diagnóstica de demodecose.

**Tratamento e Evolução:** Para o tratamento desta doença, optou-se uma vez mais pela administrada por via oral de ivermectina, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, durante um período de trinta dias. Quanto ao tratamento e prevenção de eventuais complicações bacterianas, foi indicado o champô de clorexidina a 3%, a aplicar sob a forma de banhos, uma vez por semana, por igual período de tempo.

Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta deste animal à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos pois o Milk não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

#### **Caso nº 15 - Neve**

**Anamnese:** Neve é um canídeo do sexo feminino, com um ano de idade, de raça indeterminada. Este animal deu entrada no HV com lesões do foro dermatológico, iniciadas na região do dorso. O proprietário refere que anteriormente foi-lhe diagnosticado esgana e ehrliquiose, tendo sido tratada convenientemente para essas afecções.

**Diagnóstico:** O diagnóstico de demodecose foi estabelecido após a detecção de ácaros *Demodex canis*, no produto da RC profunda.

**Tratamento e Evolução:** Uma vez mais, para o tratamento desta afecção, optou-se pela administração de ivermectina por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/BID, durante um período inicial de trinta dias.

Infelizmente, este animal não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica, portanto, não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos.

### Caso nº 16 - Oto

**Anamnese:** Oto é um canídeo do sexo masculino, com dois anos de idade, raça Boxer com pelagem branca. O animal compareceu no HV com lesões do foro dermatológico, iniciadas há cinco dias.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** Como ilustra a Figura 36, as lesões dermatológicas distribuíam-se em especial pelo focinho, região inguinal e peitoral, sendo caracterizadas por pequenos focos de alopecia associados a eritema, pápulas e pústulas, com uma apresentação pruriginosa.

Fazendo parte do procedimento de actuação face a este quadro lesional, procedeu-se à RC profunda nas zonas afectadas. Tal como demonstra a Figura 37, foram detectados ácaros *Demodex canis*, no produto da raspagem, servindo este achado para o diagnóstico de DG.

Figura 36 – Padrão de distribuição e tipologia das lesões dermatológicas identificadas no canídeo Oto.

(A) - Aspecto geral; (B) - pormenor do focinho; (C) - pormenor do abdómen.

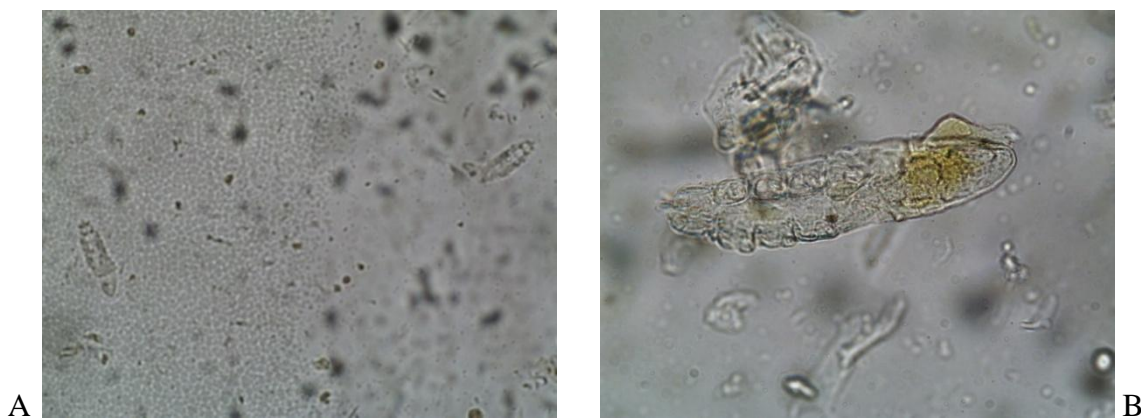
(Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Josyanne Oshika, FMVZ-UNESP)







Figura 37 – Raspagem cutânea positiva para *Demodex canis* no canídeo Oto. Ampliação: Ocular 10x; Objectiva 10x (A) e 40x (B), respectivamente.



**Tratamento e Evolução:** Foi instituído um plano terapêutico direccionado para o tratamento da demodecose e da infecção bacteriana secundária. Como tratamento acaricida, optou-se pela administração de ivermectina, por via oral, sob a forma de comprimidos, com a posologia de 600µmg/kg/SID, durante um período inicial de trinta dias. Por seu turno, para debelar a piodermite, foi implementada uma estratégia de antibioterapia assente na medicação com cefalexina, na posologia de 30mg/kg/BID, por igual período de tempo.

Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos pois este animal não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

#### Caso nº 17 - Pitico

**Anamnese:** Pítico é um canídeo do sexo masculino, com três anos de idade, de raça indeterminada. O animal deu entrada no serviço de Dermatologia com lesões do foro dermatológico, iniciadas há dois meses. Relativamente ao seu historial clínico, o proprietário referiu a inexistência de qualquer doença anterior ou concomitante.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** O quadro lesional apresentado pelo Pitico, era caracterizado por alterações dermatológicas de alopecia multifocal e eritema, exacerbadas por prurido, especialmente evidente nas pálpebras e pavilhões auriculares.

Como parte integrante do plano de diagnóstico, foram realizadas raspagens profundas seriadas nas zonas afectadas, tendo sido estabelecido o diagnóstico de demodecose após a visualização de *Demodex canis* nos produtos da raspagem.

**Tratamento e Evolução:** O plano terapêutico acaricida envolveu a utilização de ivermectina, por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, durante trinta dias, até novas recomendações.

Infelizmente, este animal não regressou para qualquer consulta de seguimento e monitorização terapêutica, não sendo por isso possível aferir com rigor a resposta clínica ao tratamento e o seu estado clínico actual.

#### **Caso nº 18 - Thor**

**Anamnese:** Thor, é um canídeo do sexo masculino, de nove meses de idade, da raça Sharpei, e 25 kg de peso vivo. Este animal deu entrada nos serviços hospitalares com lesões do foro dermatológico, iniciadas há dois meses. Relativamente a informações acerca da ninhada, o proprietário não soube informar sobre eventuais alterações dermatológicas semelhantes ocorridas nos progenitores ou nos restantes elementos da ninhada.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** As lesões dermatológicas caracterizavam-se por alopecia difusa, eritema e crostas, disseminadas gradativamente ao longo do corpo. Actuando de acordo com o protocolo de actuação nestas situações, efectuaram-se várias RC profundas sobre as regiões afectadas, sendo-lhe diagnosticado demodecose após a detecção de ácaros *Demodex canis* no produto das raspagens.

**Tratamento e Evolução:** Relativamente ao plano terapêutico, optou-se por medicá-lo com ivermectina, a administrar por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID, por um período inicial de trinta dias.

Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta do animal à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos pois o Thor não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

**Caso nº 19 -Rufus**

**Anamnese:** Rufus é um canídeo do sexo masculino, com sete anos de idade, raça Bull Terrier com pelagem branca e 25 kg de peso vivo. Compareceu nos serviços hospitalares, apresentando lesões do foro dermatológico, iniciadas há aproximadamente sete meses.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** A exploração física do animal revelou alterações dermatológicas caracterizadas por alopecia, eritema, pápulas, pústulas e sinais evidentes de infecção bacteriana secundária, acompanhados por um prurido intenso.

Seguindo o protocolo de actuação nestes casos, efectuaram-se várias RC profundas sobre as regiões afectadas. Uma vez mais, o diagnóstico de demodecose foi estabelecido após a detecção de ácaros *Demodex canis* no produto da raspagem.

**Tratamento e Evolução:** Para o tratamento acaricida, optou-se mais uma vez pela ivermectina administrada por via oral, sob a forma de comprimidos, na posologia de 600µg/kg/SID e dada a gravidade do quadro clínico, julgou o MV razoável acrescentar outro acaricida, Promeris Duo<sup>®</sup> a aplicar mensalmente, em unção punctiforme.

Para debelar a piodermite que entretanto vigorava, recomendou-se antibioterapia sistémica associada a um champô antibacteriano. Como antibiótico foi prescrito cefalexina, a administrar sob a forma de comprimidos na posologia de 30mg/kg/BID, enquanto como champô optou-se por recomendar clorexidina a 3%, a aplicar sob a forma de banhos, uma vez por semana, durante igual período de tempo.

Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta do animal à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos pois o Rufus não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

**Caso nº 20 - Malu**

**Anamnese:** Malu é um canídeo do sexo feminino, raça indeterminada e três meses de idade. Este animal compareceu na consulta de Dermatologia acometido de um prurido intenso e alterações dermatológicas, com início súbito desde há uma semana.

**Sinais Clínicos e Diagnóstico:** Relativamente à distribuição do quadro lesional, as alterações dermatológicas localizavam-se preferencialmente na face, pálpebras, lábios, fronte e região ventral.



Quanto à tipologia das alterações dermatológicas identificadas neste animal, tal como demonstra a Figura 38, observaram-se lesões de alopecia multifocal, pústulas, crostas, eritema e hiperpigmentação.

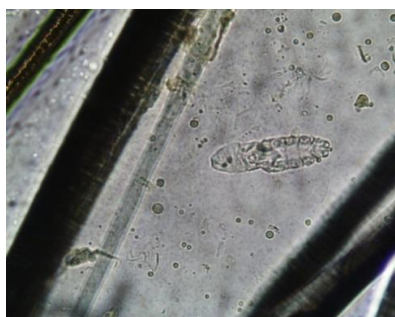
Figura 38 – Padrão de distribuição e tipologia das alterações dermatológicas, presentes no canídeo Malu. (A) ventre (B) face e (C) fronte.

(Imagem gentilmente cedida por Dra. Josyanne Oshika, FMVZ-UNESP)



Em conformidade com o protocolo de actuação perante este quadro clínico, foram realizados de seguida, exames complementares de diagnóstico: RC profunda e tricograma. Tal como demonstra a Figura 39, detectaram-se ácaros *Demodex canis* no produto das raspagens.

Figura 39 – Visualização de ácaro *Demodex canis* presente no produto de raspagem cutânea do canídeo Malu. Ampliação: Ocular 10x; Objectiva 20x.



**Tratamento e Evolução:** Neste caso em concreto, optou-se por um outro fármaco acaricida, amitraz, mediante a aplicação tópica do medicamento Promeris Duo<sup>®</sup>, com uma frequência mensal, associado a antibioterapia sistémica para debelar a infecção bacteriana secundária. Infelizmente, não foi possível avaliar com precisão a eventual resposta à terapêutica e a remissão dos sinais clínicos pois este animal não regressou para a consulta de seguimento e monitorização terapêutica.

Como é notório, o número de casos de DC compilado e analisado nesta dissertação é bastante extenso, assim sendo em seguida será apresentado um conjunto de tabelas e gráficos, que permitirá sistematizar todas as informações aportadas e organizar as conclusões deste estudo, com o intuito de facilitar a compreensão e a discussão clínica dos mesmos.

### 3. Símula de Resultados

Gráfico 5 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa (%), dos animais envolvidos no estudo, consoante a idade, juvenis ou adultos (n=20).

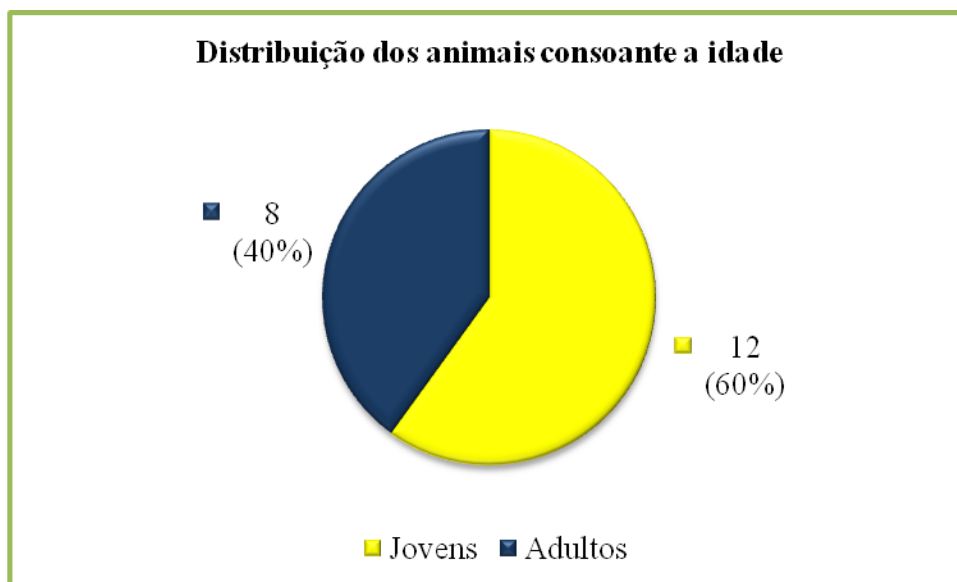


Gráfico 6 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa (%), dos animais envolvidos no estudo, consoante o género, masculino ou feminino (n=20).

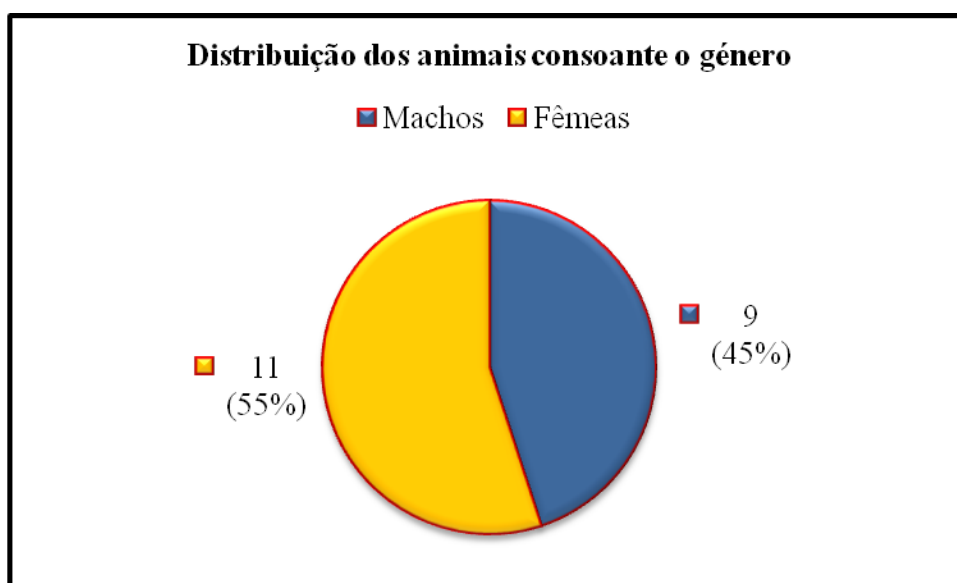
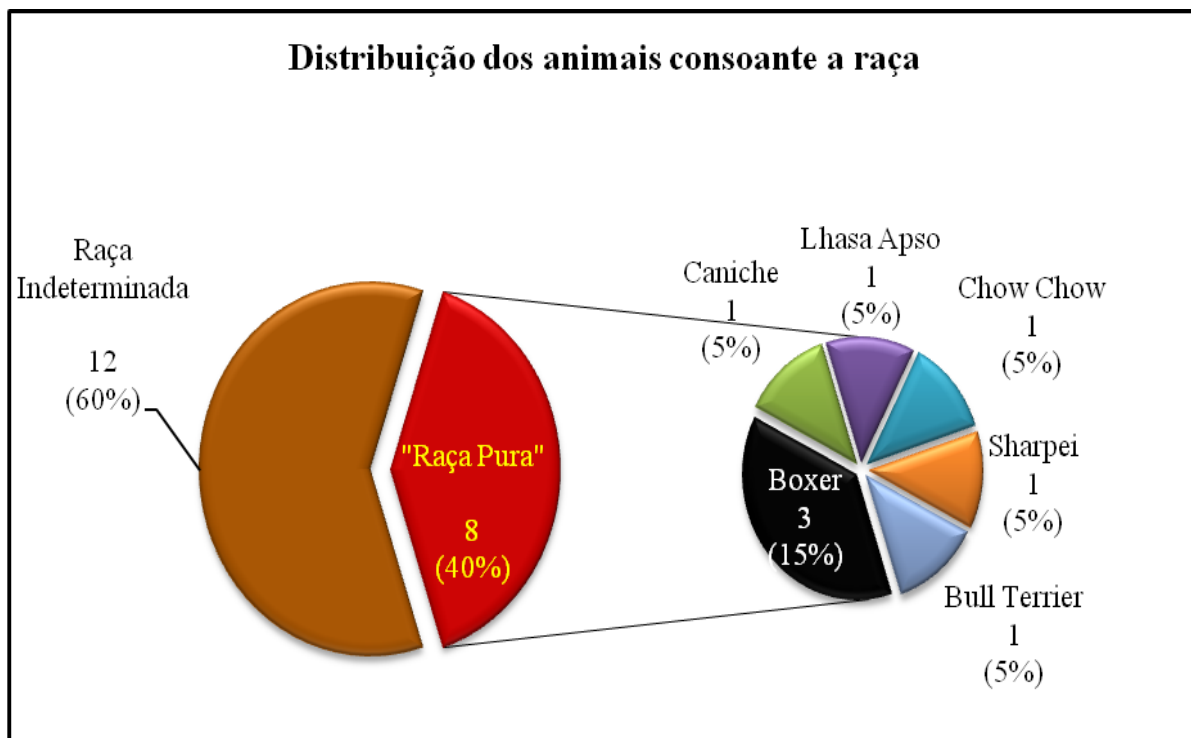


Gráfico 7 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa (%), dos animais envolvidos no estudo, consoante a raça (n=20).



Nos Gráficos 5, 6 e 7 são apresentados os resultados em frequência absoluta e frequência relativa (%) dos animais envolvidos no estudo em função da idade (juvenis e adultos), género e da raça, respectivamente.

Já no Gráfico 8, são apresentados os valores da frequência absoluta, relativos à prevalência das formas clínicas especiais (otodemodectose e pododemodectose) manifestadas pelos animais envolvidos neste estudo.

Gráfico 8 – Distribuição em termos de frequência absoluta da prevalência de formas clínicas especiais apresentadas pelos animais englobados neste estudo (n=20).

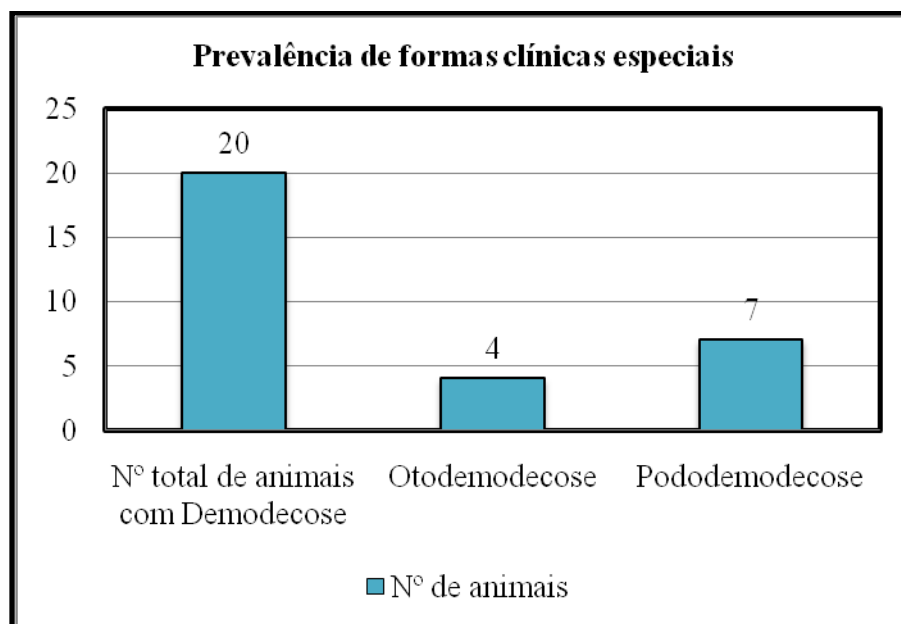
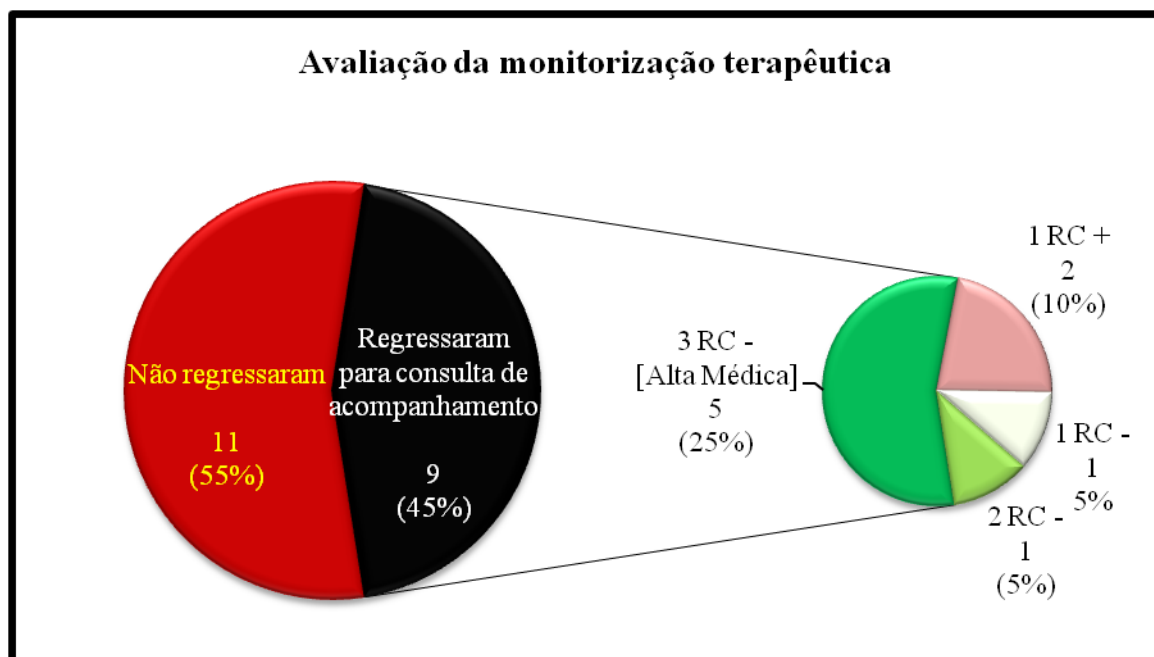


Gráfico 9 – Distribuição em termos de frequência absoluta e frequência relativa (%), dos animais envolvidos no estudo, consoante o estágio de monitorização da resposta à terapêutica (n=20).

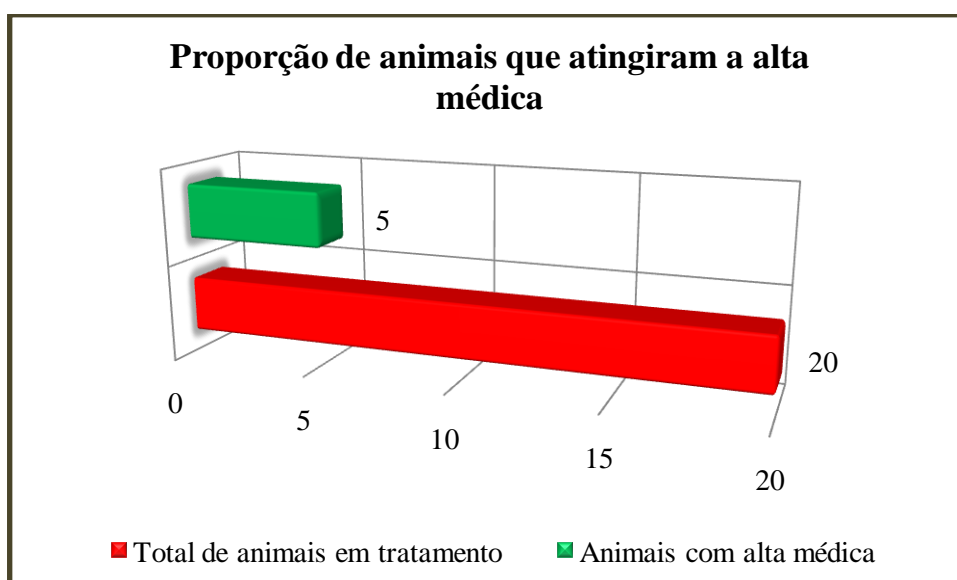


Legenda: RC (Raspagem Cutânea); + (Positiva); - (Negativa)

Tal como foi anteriormente referido, um dos aspectos a ter em consideração na abordagem terapêutica para a DC, é a monitorização da resposta do animal à terapêutica instituída. Com esse propósito, o Gráfico 9 apresenta a distribuição em termos de frequência relativa (%) e de frequência absoluta, dos animais envolvidos no estudo que realizaram a referida monitorização e o seu grau de execução.

Por seu turno, o Gráfico 10 apresenta em termos de frequência absoluta, os animais envolvidos no estudo, que foram acompanhados e monitorizados durante todo o tratamento e aos quais foi concedida alta médica.

Gráfico 10 – Distribuição em termos de frequência absoluta, dos animais envolvidos no estudo, aos quais foi concedida alta médica (n=20).



Em seguida serão apresentadas duas tabelas que resumem algumas das informações epidemiológicas, clínicas e do foro terapêutico relativas aos animais envolvidos neste estudo, abordadas no capítulo de Descrição dos Casos Clínicos. A Tabela 9 reúne algumas das características epidemiológicas e outros aspectos relacionados com a monitorização da resposta à terapêutica e com o sucesso terapêutico, enquanto a Tabela 10 reúne informações relativas à distribuição clínica e topográfica das lesões dermatológicas, manifestadas pelos animais envolvidos neste estudo.

Tabela 9 – Quadro-Resumo com dados epidemiológicos e alguns parâmetros clínicos e terapêuticos relativos aos animais incluídos no estudo

NOME DO ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO	INFECÇÃO BACTERIANA/PRURIDO	EVOLUÇÃO	MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA	PERÍODO DE TRATAMENTO	ALTA MÉDICA
BILLY	Indeterminada	2 Anos	Macho	Não/Não	??	Não regressou	30 dias ??	Não
CATIUSKA	Indeterminada	10 Anos	Fêmea	Sim/Não*	1 Mês	1 RC + para <i>D. canis</i>	30+30 dias ??	Não
GORDO	Indeterminada	9 Anos	Macho	Sim/Sim	3 Meses	1 RC + para <i>D. canis</i>	30+30 dias ??	Não
JADE	Boxer	5 Anos	Fêmea	Não/Não	3 Meses	Não regressou	45 dias ??	Não
KIARA	Chow Chow	1 Ano	Fêmea	Sim/Não	??	3 RC - para <i>D. canis</i>	120 dias	Sim
LAILA	Indeterminada	10 Meses	Fêmea	Não/Não	3 Semanas	1 RC - para <i>D. canis</i>	60 dias + ??	Não
LÍVIA	Indeterminada	2 Anos	Fêmea	Sim/Não*	??	3 RC - para <i>D. canis</i>	90 dias	Sim
LORDE	Boxer	7 Meses	Macho	Sim/Não*	4 Meses	Não regressou	30 dias ??	Não
MAIA	Indeterminada	6 Meses	Fêmea	Não/Sim	2 Meses	3 RC - para <i>D. canis</i>	60 dias	Sim
MALU	Indeterminada	3 Meses	Fêmea	Sim/Sim	1 Semana	Não regressou	30 dias ??	Não
MARIA	Indeterminada	4 Meses	Fêmea	Sim/Sim	1 Mês	3 RC - para <i>D. canis</i>	45 dias	Sim
MELISSA	Indeterminada	14 Anos	Fêmea	Sim/Sim	2 Semanas	Não regressou	30 dias ??	??
MILK	Indeterminada	4 Meses	Macho	Não/Não	< 1 Semana	Não regressou	30 dias ??	Não
NEVE	Indeterminada	1 Ano	Fêmea	Não/Não	??	??	30 dias ??	??
OTO	Boxer	2 Anos	Macho	Sim/Sim	< 1 Semana	Não regressou	30 dias ??	Não
PITICO	Indeterminada	3 Anos	Macho	Não/Sim	2 Meses	Não regressou	30 dias ??	Não
RUFUS	Bull Terrier	7 Anos	Macho	Sim/Sim	7 Meses	Não regressou	30 dias ??	Não
SUZY	Caniche	7 Anos	Fêmea	Sim/Sim	1 Mês	3 RC - para <i>D. canis</i>	90 dias	Sim
THOR	Sharpei	9 Meses	Macho	Não/Não	2 Meses	Não regressou	30 dias ??	Não
VICTOR	Lhasa Apso	7 Anos	Macho	Sim/Sim	2 Meses	2 RC - para <i>D. canis</i>	60 dias	Não

Legenda: RC – Raspagem Cutânea; ?? – sem informações

\* Animais Apáticos

Tabela 10 – Distribuição clínica e topográfica das lesões dermatológicas apresentadas pelos animais incluídos no estudo

Nome do Animal	DG	DL	DG Supurada	Cabeça	Dorso	Cervical	Pododemodectose	Otodemodectose	Ventre e/ou Região Inguinal
<b>BILLY</b>	X			X			X		
<b>CATIUSKA</b>	X		X	X		X			
<b>GORDO</b>	X		X	X		X			
<b>JADE</b>	X				X	X			
<b>KIARA</b>	X		X		X	X			X
<b>LAILA</b>	X			X					X
<b>LÍVIA</b>	X		X	X		X	X	X	X
<b>LORDE</b>	X		X	X		X	X		X
<b>MAIA</b>	X	X		X	X				X
<b>MALU</b>	X		X	X					X
<b>MARIA</b>	X		X	X	X				
<b>MELISSA</b>	X		X	X			X	X	X
<b>MILK</b>	X			X	X				
<b>NEVE</b>	X	X			X				
<b>OTO</b>	X		X	X					X
<b>PITICO</b>	X			X				X	
<b>RUFUS</b>	X		X						
<b>SUZY</b>	X		X	X	X		X	X	
<b>THOR</b>	X								
<b>VICTOR</b>	X		X	X			X		X

Legenda: DG – Demodectose Generalizada; DL – Demodectose Localizada



## **4. Discussão**

Este trabalho permitiu aprofundar e consolidar os conhecimentos adquiridos sobre uma dermatose parasitária, que frequentemente acomete os canídeos, a Demodecose Canina (DC). De igual forma, a elaboração desta dissertação, contribuiu também para adquirir uma metodologia de trabalho, pesquisa e organização de ideias, fomentando ao mesmo tempo o relacionamento entre factos e o desenvolvimento de um espírito crítico na análise dos mesmos. Para além da pesquisa e investigação bibliográfica temática, que culminou com a redacção da revisão bibliográfica, foi possível acompanhar no decorrer do estágio curricular nas instalações do HV na FMVZ/UNESP, casos clínicos relativos ao âmbito da dissertação, estabelecendo dessa forma um paralelismo entre os dados bibliográficos coligidos e a realidade clínica acompanhada durante o estágio.

Tal como foi referido no capítulo de Material e Métodos, a componente prática deste trabalho, apoiou-se no acompanhamento de um conjunto de canídeos com um quadro dermatológico sugestivo/suspeito de demodecose, com confirmação do diagnóstico de DC e posteriormente tratados para essa doença. Procurou-se ainda descrever e comparar a sua epidemiologia, apresentação clínica e em especial o plano terapêutico e a eficácia do mesmo. Assim sendo e de forma a melhor caracterizar os casos clínicos acompanhados, serão seguidamente abordados e escalpelizados alguns dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos considerados mais relevantes.

### **4.1 Aspectos Epidemiológicos**

A DC é uma doença parasitária caracterizada pela proliferação anormal de ácaros do género *Demodex* sp., comensais dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas da pele destes animais. Embora afecte preferencialmente animais jovens entre os três e os dezoito meses, por vezes, poderá também ser encontrada em animais adultos, estando nesses casos geralmente associada à co-existência de outras doenças e/ou factores imunossupressores (Scott et al., 2001).

Relativamente à distribuição etária dos animais acompanhados, tal como evidencia o Gráfico 5, constata-se a existência de um maior número de casos de demodecose em idade juvenil (doze animais, 60%), comparativamente com a manifestação clínica desta doença em idade adulta (oito animais, 40%). Sendo que, os animais com idade igual ou inferior a dois anos foram considerados juvenis, enquanto os restantes animais com idade superior a dois anos, foram considerados adultos. A proporção de animais que manifestaram esta doença em idade adulta, embora minoritária parece-nos ainda significativa, o que porventura vai ao encontro da ideia de Burrows (2000), segundo a qual, boa parte dos casos de manifestação clínica da

doença em idade adulta, resultam da recidiva em idade adulta de casos de demodectose eventualmente subdiagnosticados enquanto juvenis. Do conjunto de oito animais que manifestaram clinicamente a doença na idade adulta, foram identificadas doenças co-existent ou factores imunossupressores associados em cinco deles (62,5%). Num desses casos (Caso nº 8, Catiuska), o canídeo encontrara-se recentemente gestante e a manifestação clínica desta doença ocorreu no pós-parto, acreditando-se portanto que a desregulação fisiológica hormonal e imunitária associada à gestação poderá ter propiciado a proliferação dos ácaros, contribuindo para o desenvolvimento da doença. Nos restantes quatro animais, foram identificadas doenças associadas que porventura contribuíram para o desenvolvimento da doença. Um dos animais (Caso nº 9, Gordo), padecia de papilomatose, enquanto os restantes três animais (Caso nº 5, Suzy; Caso nº 6, Victor e Caso nº 13, Melissa) haviam sido anteriormente diagnosticados com ehrliquiose. Embora a ehrliquiose seja uma doença endémica na região envolvente (Ueno et al., 2009), a constatação do elevado número de animais co-infectados com ehrliquiose (37,5% dos adultos e 25% do total dos animais), reforça a ideia de Tarello (2007), segundo a qual, a imunossupressão associada à ehrliquiose sobretudo em adultos, pode contribuir também para a proliferação de *Demodex canis*.

Assim sendo, no acto de consulta perante um caso suspeito de demodectose, é da maior importância no momento de obter uma correcta e detalhada anamnese, investigar a ocorrência anterior ou actual de outras doenças sistémicas ou factores imunossupressores, que possam porventura contribuir para a manifestação clínica da doença, em especial nos animais adultos. No sentido de obter essas informações, é fundamental aprimorar e privilegiar a comunicação com o proprietário.

No que diz respeito à distribuição dos animais acompanhados por género, o Gráfico 6 sublinha que 55% dos pacientes foram fêmeas enquanto 45% eram do sexo masculino, o que tal como defendiam Cadiergues et al. (1996) e Scott et al. (2001) demonstra que, aparentemente não há qualquer predisposição de género para desenvolver esta doença.

Já no que respeita à raça do animal, embora Scott et al. (2001) defenda que, os animais de “raça pura” parecem ter uma predisposição genética subjacente que propicia o desenvolvimento da demodectose (em particular em animais jovens), o gráfico 7 assinala que do conjunto de animais acompanhados, a maioria pertencia a uma raça indeterminada (60%). Porventura, tal situação poderá dever-se ao facto de, na área de acção do HV, a população canina ser constituída maioritariamente por animais de raça indeterminada. Todavia, entre os animais de raça pura acompanhados e incluídos neste estudo, convém referir que a raça mais representativa foi o Boxer (15% do total de animais), uma das raças mais susceptíveis para padecer desta doença, de acordo com Scott et al. (2001).

Relativamente à pelagem do animal, tal como defendia Meireles (1984) constatou-se que a maioria dos animais afectados por esta doença apresentava uma pelagem curta. No entanto, tal achado poderá resultar unicamente do simples facto de, nos animais de pêlo curto ser mais fácil detectar a emergência de lesões dermatológicas.

Quanto ao tempo médio que mediou a detecção inicial das lesões dermatológicas e a entrada no ambulatório da especialidade, parâmetro este que segundo Holm (2003), pode influenciar decisivamente o prognóstico da doença, tal como indica a Tabela 9, foi bastante variável, oscilando entre alguns dias e vários meses. Segundo Holm (2003), quanto mais precoce for detecção e a instituição da terapêutica apropriada, maior será a probabilidade do animal atingir com sucesso a cura da demodecose. Assim sendo, será importante sensibilizar os proprietários para esta questão, pois como demonstra a Tabela 9, após o aparecimento das primeiras lesões, alguns proprietários tardaram vários meses até procurar ajuda e dar entrada no ambulatório, sendo esses casos, geralmente os mais graves.

#### **4.2 Aspectos Clínicos e de Diagnóstico**

Quanto à tipologia das alterações dermatológicas, entre os animais acompanhados, as lesões mais frequentemente encontradas incluíam alopecia multifocal a difusa, eritema e hiperpigmentação, várias vezes agravadas por prurido intenso associado a contaminação bacteriana secundária.

Tal como demonstra a Tabela 10, a maioria dos animais acompanhados (12 animais, 60%) apresentavam uma apresentação clínica compatível com DG supurada em resultado de uma contaminação bacteriana secundária, caracterizada pelo aparecimento de pápulas, pústulas e por vezes úlceras e crostas.

Apesar de a maioria dos casos agravados por pioderma secundária, apresentarem no acto de consulta um prurido intenso verificou-se que, na presença de quadros clínicos especialmente críticos e agravados com supuração intensa acompanhada de apatia e caquexia, os animais não apresentavam prurido (Caso nº 2, Livia; Caso nº 8, Catiuska e Caso nº 12, Lorde) (Tabela 9).

Relativamente à ocorrência das formas clínicas especiais, nomeadamente pododemodecose e otodemodecose, a Tabela 10 e o Gráfico 8, demonstram que respectivamente, 35% e 20% dos animais acompanhados as manifestaram. Quanto às lesões de pododemodecose, como se verificou não foram identificados muitos casos (apenas sete casos), considerando-se portanto que tal manifestação clínica terá sido porventura subdiagnosticada e englobada noutros casos de pododermatite. Na presença de lesões podais, será útil optar por outras técnicas de diagnóstico tais como a tricografia ou a biopsia cutânea.

Tal como foi referido anteriormente na revisão bibliográfica, os factores ou fenómenos imunossupressores, para além de propiciarem o desenvolvimento da demodectose podem também agravar o quadro clínico de um animal em remissão clínica para esta doença. De facto, em dois dos animais acompanhados (Caso 1, Kiara e Caso 5, Suzy) observou-se um agravamento transitório do quadro clínico em resposta à desregulação fisiológica e imunitária que sobreveio durante o período éstrico. Por essa razão, se o animal afectado for uma fêmea inteira, de forma a prevenir futuramente o aparecimento de uma recidiva de forma cíclica, o plano terapêutico deverá incluir obrigatoriamente a ovariectomia desse animal. No entanto, apesar de ser altamente recomendado, em nenhuma das fêmeas inteiras afectadas acompanhadas ao longo do estágio se optou por essa solução.

Relativamente ao método de diagnóstico a opção recaiu invariavelmente pela realização de raspagens cutâneas profundas, revelando esta técnica uma sensibilidade de 100% na detecção de ácaros *Demodex canis*, tal como atestam as Figuras 26, 28, 37 e 39. Esta técnica revelou-se um importante método de diagnóstico, inclusive perante animais de pele fibrosa e folículos profundos, como é o caso dos cães de raça Sharpei (Caso 18, Thor), nos quais a RC (por apresentar menor sensibilidade) não é considerada o método diagnóstico mais apropriado.

Tal como foi abordado na revisão bibliográfica, nos últimos anos foram encontradas e descritas no cão novas espécies de ácaros do género *Demodex*, *Demodex cornei* (“forma curta” com localização superficial) e *Demodex injai* (“forma comprida” com localização profunda). No entanto, durante o estágio curricular, ao longo das raspagens cutâneas efectuadas nos animais com demodectose, não foi identificada nenhuma destas novas espécies, pois dada a sua aparente raridade podem passar facilmente despercebidas e subdiagnosticadas. Porém, importa referir que deverá existir especial atenção no momento de identificar *Demodex cornei*, pois esta espécie de menores dimensões pode por vezes confundir-se com ácaros *Demodex canis*, nomeadamente com ninfas de *D. canis* ou adultos *D. canis* com o opistossoma contraído ou roturado, tal como as Figuras 37 e 39 ilustram.

Apesar de tudo, no que respeita a estas novas espécies, ainda não se sabe muito acerca do seu grau de patogenicidade ou envolvimento no desenrolar da doença, o que porventura apenas investigações futuras poderão ajudar a elucidar.

#### **4.3 Algumas considerações acerca da Terapêutica**

Relativamente ao plano terapêutico para esta doença, tal como foi abordado na revisão bibliográfica, durante muito tempo, o tratamento tópico com amitraz, sob a forma de banhos foi o único tratamento autorizado para a DC. Em todo caso, as lactonas macrocíclicas sistémicas, em particular a ivermectina, embora inicialmente empregue apenas perante casos

refractários ao amitraz, tem sido cada vez mais utilizada no tratamento desta doença, inclusive como primeira opção terapêutica.

Entre as lactonas macrocíclicas mais utilizadas para o tratamento da DC, encontram-se a ivermectina, a moxidectina e a milbemicina.

Uma das vantagens da utilização de ivermectina prende-se com o facto de ser fácil e prática para administrar, comparativamente com o amitraz e os fastidiosos banhos terapêuticos, que na maior parte das vezes são a causa principal de abandono precoce do tratamento, contribuindo para o insucesso terapêutico ou para a recidiva clínica da doença. No entanto, perante uma situação de intoxicação aguda, enquanto que para o amitraz, existem antídotos específicos que podem reverter a maioria dos sinais clínicos associados (Atipamezol e Ioimbina), a ivermectina não dispõe de qualquer antídoto específico capaz de reverter os sinais de intoxicação.

Em Portugal, para o tratamento da DC, a maioria dos médicos veterinários continua a optar pela aplicação de banhos terapêuticos com amitraz, numa posologia variável consoante a gravidade do quadro clínico.

Contrariamente à realidade portuguesa, no Brasil a maioria dos médicos veterinários têm optado por tratar os animais com demodecose, recorrendo à utilização de lactonas macrocíclicas sistémicas, em especial a ivermectina sob a forma de comprimidos, com bons resultados em termos de eficácia. Por essa razão o autor resolveu aprofundar e tentar compreender as razões subjacentes a essa opção, acompanhando de perto alguns desses animais.

Como nenhuma das opções terapêuticas elencadas, está isenta de riscos, o tratamento para a demodecose, não deverá ser iniciado sem que antes se tenha obtido uma confirmação parasitológica da doença.

Tal como foi indicado no capítulo de Material e Métodos, dezanove dos animais (95%) com DC acompanhados no estágio curricular, foram tratados com ivermectina na posologia de 600µg/kg/SID. Embora a dose instituída esteja dentro do intervalo posológico recomendado por Mueller (2004) para o tratamento desta doença, (300-600µg/kg/SID), devido a uma especial predisposição para alguns animais manifestarem reacções neurotóxicas idiossincráticas à ivermectina, teria sido melhor, tal como defendem Mueller e Bettenay (1999), iniciar o tratamento utilizando um protocolo de aumento gradual de dose, de forma a detectar precocemente eventuais sinais de neurotoxicidade e suspender de imediato o tratamento nessas situações.

Ainda assim, convém referir que do conjunto de animais acompanhados e tratados a essa posologia (600µg/kg/SID), não foi identificado qualquer animal que manifestasse sinais de

reação idiossincrática ou mesmo de neurotoxicidade crónica à ivermectina. No entanto, teria sido importante na consulta de seguimento e monitorização terapêutica, avaliar através da inquirição do proprietário, se o animal terá apresentado eventuais reacções adversas de neurotoxicidade à ivermectina tais como ataxia, midríase ou hipersialia. De forma a obviar a problemática das raças “sensíveis” à ivermectina, durante anos afastadas compulsivamente de protocolos terapêuticos contendo ivermectina, actualmente encontra-se disponível um teste que permite a genotipagem dos animais candidatos a um tratamento com ivermectina. Pelo facto de no seio das raças “sensíveis”, a variabilidade para apresentar ou não um genótipo “sensível” ser ampla (Hopper et al, 2002), esta opção possibilitará a tomada de uma decisão final baseada no genótipo do animal e não na sua raça, o que permitirá a animais (com genótipo selvagem) de raças consideradas “sensíveis” possam vir a beneficiar do tratamento com ivermectina.

Uma outra recomendação a ter em conta, no momento de iniciar um tratamento com ivermectina, inclui a realização de um teste de detecção de *Dirofilaria immitis*, pois a ivermectina ao apresentar um elevado poder microfilaricida, pode provocar um choque anafilático se implementada nessas circunstâncias. No entanto, nos animais acompanhados e incluídos neste estudo não foi realizada qualquer prova de detecção da dirofilariose canina. Não obstante tal circunstância poderá ser justificada pelo facto de a região onde se encontra implantado o HV, apresentar uma prevalência de dirofilariose canina muito baixa (0,95%) (Yada, Oliveira & Sartor, 1994).

Importa também referir que, no universo dos casos acompanhados, alguns animais não cumpriram o protocolo inicialmente estabelecido, nomeadamente no que respeita à monitorização da resposta à terapêutica e ao controlo clínico. Analisando a Tabela e o Gráfico 9, verifica-se que do conjunto de vinte animais com DC acompanhados durante o estágio, somente cinco (25%) completaram na totalidade o plano terapêutico instituído para esta doença, tendo obtido três raspagens negativas para ácaros *Demodex canis*, e concedida a alta médica (Caso 1, Kiara; Caso 2, Lívia; Caso 3, Maia; Caso 4, Maria e Caso 5, Suzy).

O Gráfico 9 demonstra ainda que a maior parte dos animais (55%) em estudo, não regressaram sequer para a primeira consulta de seguimento e monitorização terapêutica, agendada para o final do período de tratamento inicialmente estabelecido. Acresce ainda que, dos nove animais (45%) que regressaram para a primeira consulta de seguimento e monitorização terapêutica, três (15%) não regressaram para as subsequentes consultas de avaliação e acompanhamento.

A circunstância de o animal não regressar para a monitorização da resposta à terapêutica, porventura dever-se-á ao facto de, na maioria dos casos, após iniciar o tratamento com

ivermectina na posologia indicada, o animal melhorar rapidamente o seu quadro clínico e talvez por desconhecimento ou ignorância, o proprietário não julgue necessário voltar ao ambulatório.

Como geralmente a cura clínica precede a cura parasitológica (Scott et al., 2001) é fundamental que o animal atinja a cura parasitológica antes de suspender o tratamento. Por esse motivo, é da maior importância estabelecer uma boa comunicação com o proprietário do animal, alertando-o desde o primeiro momento, para a possibilidade de o animal recidivar em termos clínicos para a doença e para a necessidade de acompanhar regularmente a sua evolução, monitorizando continuamente ao longo do tratamento, a sua resposta à terapêutica, devendo o tratamento ser continuado até indicação contrária do veterinário.

A cura completa para a demodicose só deverá ser considerada, caso as raspagens cutâneas permaneçam negativas durante os doze meses subsequentes ao fim do tratamento, portanto é da maior importância ao longo desse período, monitorizar com regularidade o animal de forma a detectar precocemente eventuais recaídas. Desta forma, a alta médica só deverá ser concedida ao fim de doze meses pós-terapêutica, após monitorização constante sem qualquer recaída clínica.

Tal como foi referido anteriormente, a maioria dos animais acompanhados e monitorizados para este trabalho, apresentavam um quadro clínico agravado por lesões de piodermite secundária. Em todos esses animais, o tratamento acaricida foi complementado com a instituição de um protocolo de antibioterapia (tópico ou sistémico consoante a gravidade das situações), que contribuiu grandemente para a melhoria clínica desses animais.

Apesar de tanto o amitraz como a ivermectina apresentarem mecanismos de acção acaricida distintos, e portanto teoricamente seguros quando utilizados em associação, Scott et al., (2001) não recomendam a sua utilização em simultâneo. Num dos casos acompanhados (Caso 19, Rufus), talvez pela da gravidade da circunstância ensaiou-se a utilização simultânea destas duas moléculas, sem se saber todavia se tal associação se revelou vantajosa ou prejudicial.

Tal como foi referido anteriormente, o tratamento da DC com recurso à ivermectina, é um protocolo de tratamento *extra-label*, isto é, não está autorizado para essa indicação terapêutica, uma vez que a sua eficácia e/ou segurança não estão comprovadas para esse efeito. Assim sendo, é da maior importância, antes de iniciar a terapêutica com ivermectina, esclarecer o proprietário e assegurar por parte deste um compromisso escrito, no qual ele consente e autoriza essa utilização.

Em síntese, este trabalho permitiu concluir que, a utilização de ivermectina é uma boa alternativa terapêutica para o tratamento da DC, sublinhando a necessidade de acompanhar atentamente e avaliar a resposta do animal à terapêutica ao longo do tratamento.

## IV. CONCLUSÃO

A publicação desta dissertação, surge como corolário do MIMV, cuja formação foi iniciada pelo autor no ano de 2003, nas instalações da FMV/UTL em Lisboa e concluída em 2009, no HV da FMVZ/UNESP em São Paulo (Brasil), local onde realizou o estágio curricular que lhe permitiu aprofundar conhecimentos e adquirir competências e aptidões práticas, fundamentais para o exercício da profissão. Este trabalho teve como objectivo, aprofundar e consolidar conhecimentos, assim como desenvolver, relacionar e estimular as aptidões críticas do autor sobre um determinado tema, com o qual contactou durante o período de estágio.

A opção temática recaiu sobre a Demodecose Canina (DC), uma dermatose parasitária inflamatória, particularmente frequente e problemática na espécie canina. Tal como foi abordado na revisão bibliográfica, esta doença, resulta de uma proliferação excessiva do ácaro *Demodex canis*, nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas deste animal, caracterizada por um pleomorfismo clínico e por particularidades fisiopatológicas que a tornam especialmente difícil de debelar.

Embora, devido a uma predisposição genética e imunitária que permite a proliferação e o desenvolvimento destes ácaros, a DC seja mais frequente em animais jovens (entre os 6 e os 18 meses de idade), a manifestação clínica desta doença pode também ser encontrada em animais de idade adulta.

Uma das particularidades desta doença, prende-se com o facto de, dada a localização profunda de *Demodex canis* no folículo piloso e dado o agravamento clínico em resultado de infecções bacterianas secundárias que frequentemente proliferam, esta doença representa um desafio terapêutico. Apesar da introdução nas últimas décadas de novas moléculas acaricidas, mais seguras e eficazes, que contribuíram sobremaneira para melhorar o seu prognóstico de forma significativa, a DC continua a ser uma doença difícil de tratar, cujo período de tratamento é prolongando por vezes ao longo de vários meses. Tal como foi demonstrado e abordado ao longo da revisão bibliográfica, embora actualmente as moléculas acaricidas apresentem bons níveis de eficácia, nenhuma delas é 100% eficaz, e tão-pouco 100% segura para o animal.

Em Portugal, o fármaco que tem sido consistentemente mais utilizado, e aquele que durante muito tempo foi o único devidamente autorizado para o tratamento da DC é o amitraz, aplicado regularmente sob a forma de banhos terapêuticos. No entanto, dada a extensão do tratamento, o fastio na aplicação dos banhos e o aparecimento de casos refractários ao tratamento (em especial perante animais adultos e/ou com lesões de pododemodecose), tem sido cada vez mais frequente a opção por moléculas acaricidas igualmente eficazes e mais fáceis de administrar, como é o caso das lactonas macrocíclicas sistémicas.



Fazendo parte desse grupo de fármacos, a ivermectina, apesar de não estar autorizada para o tratamento da DC, é frequentemente utilizada em regime de *extra-label*, registando bons níveis de eficácia terapêutica, inclusive em animais adultos. Para o tratamento da DC recomenda-se a sua utilização no intervalo posológico de 300-600µg/kg/SID. Embora eficaz, a utilização terapêutica de ivermectina não está isenta de riscos, na medida em que perante um caso de intoxicação, não existe qualquer antídoto específico capaz de reverter com eficácia os sinais de intoxicação associados. Esta situação é especialmente delicada, face à existência de um conjunto cada vez mais amplo de animais com uma predisposição rática e genética para manifestar uma “sensibilidade” acrescida para os efeitos neurotóxicos da ivermectina, particularmente graves mesmo em doses terapêuticas. Porém, actualmente através da genotipagem do ADN, será possível antes de iniciar um tratamento com ivermectina, detectar precocemente animais “sensíveis à ivermectina”, o que permitirá consoante o resultado, que alguns animais anteriormente excluídos compulsivamente do tratamento com ivermectina por apresentarem um fenótipo “sensível”, possam vir a beneficiar da utilização da ivermectina para o tratamento da DC.

Ao longo do período de estágio realizado no HV da FMVZ/UNESP, foi possível acompanhar a evolução clínica de vinte animais com DG, tratados com ivermectina na dose de 600µg/kg. Apesar do tratamento com ivermectina ter sido eficaz na maioria dos animais, o acompanhamento dos casos, permitiu verificar que uma das etapas fundamentais para a cura completa da doença, a monitorização e acompanhamento terapêutico dos animais, não foi realizado. Do total dos animais em estudo, apenas 45% acabou regressando para a consulta de seguimento e acompanhamento terapêutico, dos quais apenas 25% atingiram a cura parasitológica e obtiveram três RC negativas a ácaros. Como foi referido anteriormente, a interrupção precoce da/o monitorização/tratamento é um dos principais factores a contribuir para o insucesso terapêutico, assim sendo uma das estratégias a implementar poderá passar por melhorar a comunicação entre o veterinário e o proprietário do animal, alertando-o desde o primeiro instante, para a possibilidade do animal recidivar e para a necessidade de cumprir o plano terapêutico por completo e de monitorizar regularmente o animal ao longo do tratamento e inclusive nos doze meses subsequentes à interrupção do tratamento.

Ainda no âmbito da terapêutica desta doença, cabe apenas referir que foram recentemente introduzidas no mercado nacional, duas formulações terapêuticas de aplicação tópica em unção punctiforme (moxidectina + imidacloprid, Advocate<sup>®</sup> e metaflumizona + amitraz, Promeris Duo<sup>®</sup>), aparentemente eficazes e seguras para o tratamento da DC, especialmente perante quadros ligeiros desta doença.

## V. BIBLIOGRAFIA

- Álvarez, L., Medina, O., Garcia, M. & Garcia, H. (2007). First report of an unclassified *Demodex* mite causing demodicosis in a venezuelan dog. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 101(6), 529-532.
- Akilov, O. & Mumcuoglu, K. (2004). Immune response in demodicosis. *Journal of European Academy of Dermatology and Venearology*, 18, 440-444.
- Andrade, S. & Sakate, M. (2003). The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs [abstract]. *Veterinary and human toxicology*, 45(3), 124.
- APIFARMA (2007). Simposium Veterinário APIFARMA 2007-2008. Lisboa: Apifarma.
- Arther, R. (2009). Mites and Lice: Biology and Control. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice*, 39(6), 1159-1171.
- Asher, L., Diesel, G., Summers, J., McGreevy, P. & Collins, L. (2009). Inherited defects in pedigree dogs, Part 1: Disorders related to breed standards. *The Veterinary Journal*, 182(3), 402-411.
- Avşaroğullari, L., Ikizceli, I., Sungur, M., Sozüer, E., Akdur, O. & Yücei, M. (2006). Acute amitraz poisoning in adults: clinical features, laboratory findings and management. *Clinical Toxicology*, 44, 19-23.
- Barriga, O., al-Khalidi, N., Martin, S. & Wyman, M. (1992). Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 32, 37-46.
- Bensignor, E. (2003). Comparaison de trois techniques diagnostiques de démodécie à *Demodex canis* chez le chien. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de Compagnie*, 38(2), 167-171.
- Bettenay, S.V. & Mueller, R.S. (2005). Skin scrapings and skin biopsies. In S. Ettinger & E. Feldman (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6<sup>th</sup> ed.), St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Beugnet, F. (2004). Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Vétérinaire*, 1(4), 138-153.
- Bissonnette, S., Paradis, M., Daneau, I. & Silversides, D. (2009). The ABCB1-1Δ mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 20(1), 60-66.
- Bourdeau, P. & Bruet, V. (2008). Is demodectic otoacariosis a true entity? Information from nine cases [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 19(s1), 45.
- Bourdeau, P. (2009). Variation of size in *Demodex canis*: from the shortest to the longest forms. In *Proceedings of the 23<sup>rd</sup> Annual Congress of the ESVD-ECVD, Bled, Slovenia, 17-19 September 2009*, pp.145.

- Bowman, D. (2003). *Georgis' Parasitology for Veterinarians*. (8th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Burrows, A. K. (2000). Generalized demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. *Australian Veterinary Journal*, 79 (4), 244-246.
- Burrows, A. (2009). Avermectins in dermatology. In J.D. Bonagura, & D.C. Twedt, (Eds.) (2009). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (14<sup>th</sup> ed.). (pp. 390-394). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Bussi  ras, J. & Chermette, R. (1991). *Abreg   de Parasitologie Vétérinaire: Fascicule IV Entomologie*. Paris, France:   cole Nationale Vétérinaire D'Alfort.
- Cadiergues, M. & Franc, M. (1995). La démodécie canine. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 171(6/7), 383-389.
- Canga, A., Prieto, A.M., Li  bana, M.J., Martinez, N., Veja, M. & Vieitez, J.J. (2009). The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*, 179, 25-37.
- Carlotti, D. & Taillieu-Le Roy, S. (1997). L'otite externe chez le chien:   tiologie et clinique, revue bibliographique et étude rétrospective portant sur 752 cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de Compagnie*, 32, 243-257.
- Caswell, J.L., Yager, J.A., Ferrer, L. & Weir, M.A.M. (1995). Canine Demodicosis: A re-examination of the histopathologic lesions and description of the immunophenotype of infiltrating cells [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 6(1), 9.
- Caswell, J.L., Yager, J.A., Parker, W.M. & Moore, P.F. (1997). A prospective study of the immunophenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis. *Veterinary Pathology*, 34(4), 279-287.
- Chen, C. (1995). A short-tailed demodectic mite and *Demodex canis* infestation in a chihuahua dog [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 6(4), 227-229.
- Chen, C., Hou, C. & Bourdeau, P. (2002). Easy way to differentiate short-tailed demodectic mite from *Demodex canis* [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 13(4), 212.
- Chesney, C. (1999). Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *Journal of Small Animal Practice*, 40, 58-61.
- Day, M. (1997). An Immunohistochemical study of the lesions of demodicosis in the dog. *Journal of Comparative Pathology*, 116(2), 203-216.
- Dimri, U., Ranjan, R., Kumar, N., Sharma, M., Swarup, D., Sharma, B. & Kataria, M. (2008). Changes in oxidative stress indices, zinc and copper concentrations in blood in canine demodicosis. *Veterinary Parasitology*, 154, 98-102.
- Delay, R. L., Lacoste, E., Mezzasalma, T. & Blond-Riou, F. (2007). Pharmacokinetics of metaflumizone and amitraz in the plasma and hair of the dogs following topical application. *Veterinary Parasitology*, 150, 251-257.

- Delayte, E. H., Otsuka, M., Larsson, C. E. & Castro, R.C. (2006). Eficácia das lactonas macrocíclicas sistêmicas (ivermectina e moxidectina) na terapia da demodicidose canina generalizada. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 58(1), 31-38.
- Desch, C. & Hillier, A. (2003). *Demodex injai*: A new species of hair follicle mite (Acari: Demodicidae) from the domestic dog (Canidae). *Journal of Medical Entomology*, 40(2), 146-149.
- Dowling, P. (2006). Pharmacogenetics: It's not just about ivermectin in collies. *Canadian Veterinary Journal*, 47(12), 1165-1168.
- Duclos, D., Jeffers, J. G. & Shanley, K. J. (1994). Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990) [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(4), 616-619.
- Ferrer, L. (2008a). Demodicosis Canina: nuevas espécies, nuevos quadros clínicos y nuevos tratamientos. In *Proceedings of XVII Congresso Nacional APMVEAC, Estoril, Portugal, 6-8 June 2008*, pp.29-30.
- Ferrer, L. (2008b). Piodermas Caninas: Actualización. In *Proceedings of XVII Congresso Nacional APMVEAC, Estoril, Portugal, 6-8 June 2008*, pp.34-35.
- Ferrer, L. (2008c). Skin diseases of Sharpeis. In *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Southern European Veterinary Conference, Barcelona, Spain, 17-19 September 2008*.
- Fisher, M. & Shanks, D. (2008). A review of the off-label use of selamectin in dogs and cats. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50(46).
- Folz, S. D., Kakut, T. J., Henke, C. L., Rector, D. L. & Tesar, F. B. (1984). Clinical evaluation of amitraz as a treatment for canine demodicosis, *Veterinary Parasitology*, 16, 335-341.
- Fondati, A., DeLucia, M., Furiani, N., Monaco, M., Ordeix, L. & Scarpella, F. (2010). Prevalence of *Demodex canis*-positive healthy dogs at trichoscopic examination, *Veterinary Dermatology*, 21(2), 146-151.
- Fontaine, J. (2008). Demodectosis in dogs and cats. In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands, 24-26 April 2008*, pp. 91-93.
- Fourie, L.J., Kok, D.J., du Plessis, A. & Rugg, D. (2007). Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Veterinary Parasitology*, 150, 268-274.
- Fourie, J., Delport, P., Fourie, L., Heine, J., Horak, I. & Krieger, K. (2009). Comparative efficacy and safety of two treatment regimens with topically applied combination of Imidacloprid and Moxidectin (Advocate<sup>®</sup>) against generalized demodicosis in dogs. *Parasitology Research*, 105, 115-124.
- Geary, T. G. (2005). Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends in parasitology*, 21(11), 530-532.

- Geyer, J., Döring, B., Godoy, J., Moritz, A. & Petzinger, E. (2005a). Development of a PCR-based diagnostic test detecting a nt230(del4)MDR1 mutation in dogs: verification in a moxidectin-sensitive Australian Shepherd. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 28, 95-99.
- Geyer, J., Döring, B., Godoy, J., Leidolf, R., Moritz, A. & Petzinger, E. (2005b). Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in collies and related dog breeds in Germany. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28, 545-551.
- Ghubash, R. (2006). Parasitic Miticidal Therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(3), 135-144.
- Gokbulut, C., Karademir, U., Boyacioglu, M & McKellar, Q. A. (2006). Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. *Veterinary Parasitology*, 135, 347-354.
- Gortel, K. (2006). Update in Canine Demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(1), 229-241.
- Gough, A. & Thomas, A. (2004). *Breed Predispositions to disease in dogs and cats*. Oxford: Blackwell Publishing.
- Gross, T., Ihrke, P., Walder, E. & Affortter, V. (2005). *Skin Diseases of the dog and cat: clinical and histopathological diagnosis*. (2<sup>nd</sup> Ed.). Oxford: Blackwell Science.
- Guaguère, E. (1996). Traitement de la démodécie généralisée du chien par l'ivermectine: à propos de 20 cas. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 31(1), 33-40.
- Guaguère, E. & Muller, A. (2001). Démodécie canine: particularités raciales. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 36(3), 281-288.
- Guaguère, E. Bensignor, E (2003). New protocol to treat demodicosis in dogs with milbemycin oxime: preliminary results [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 14(5), 258.
- Guaguère, E., Prelaud, P. & Craig, M. (2008). *A practical guide to canine dermatology*. Paris: Kallianxis.
- Healey, M. C. & Gaafar, S. M. (1977). Immunodeficiency in canine demodectic mange: I. Experimental production of lesions using antilymphocyte serum. *Veterinary Parasitology*, 3, 121-131.
- Heine, J., Krieger, K., Dumont, P. & Hellman, K. (2005). Evaluation of the efficacy and safety of imidocloprid 10% plus moxidectin 2,5% spot-on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. *Parasitology Research*, 97, 89-96.
- Heripret, D. (2000). Démodécie ressemblant à une dermatite atopique. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de compagnie*, 35, 577-580.
- Hillier, A. & Desch, C. (2002). Large-bodied *Demodex* mite infestation in 4 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(5), 623-627.

Nilica, K., Little, S., Medleau, L. & Lower, K. (2003). Evaluation of the use of Preventic (9% Amitraz) collars as an adjunct treatment for generalized demodicosis [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 14, 224.

Holm, B. (2003). Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Veterinary Dermatology*, 14, 189-195.

Hopper, K., Aldrich, J. & Haskins, S. (2002). Ivermectin toxicity in 17 Collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 89-94.

Hubert, T., Guaguère, E. & Muller, A. (2003). Comment concevoir un traitement contre la demodécie du chien. *Pratique médicale et chirurgique de l'animal de compagnie*, 38, 23-28.

Hugnet, C., Bruchon-Hugnet, C., Royer, H. & Bourdoiseau, G. (2001). Efficacy of 1,25% amitraz solution in the treatment of generalized demodicosis (eight cases) and sarcoptic mange (five cases) in dogs. *Veterinary Dermatology*, 12, 89-92.

Hugnet, C., Bentjen S. A. & Mealey, K. (2004). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of collies from France. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, 227-229.

Huisinga, M., Failing, K. & Reinacher, M. (2007). MHC class II expression by follicular keratinocytes in canine demodicosis: An immunohistochemical study. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 118, 210-220.

Johnstone, I. (2002). *Doramectin as a treatment for canine and feline demodicosis* [abstract]. *Australian Veterinary Practitioner*, 32, 98-103.

Karakurum, M. C., Ural, K., Cingi, C. C., Guzel, M., Haydardedeoglu, A. E. & Borku, M.K. (2007). Evaluation of ivermectin tablets in the treatment of generalized canine demodicosis. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 158(7), 380-383.

Lallemand, E., Lespine, A., Alvinerie, M., Bousquet-Melou, A. & Toutain, P. (2007). Estimation of absolute oral bioavailability of moxidectin in dogs using a semi-simultaneous method: influence of lipid co-administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30, 375-380.

Larsson, C. E., Otsuka, M. (2000). Lack of efficacy collars for the treatment of generalized demodicosis (GD) [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 11(s1), 44.

Leitão, J. (1983). *Parasitologia Veterinária: II volume Parasitoses*. (3<sup>rd</sup> ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

Lemarie, S. & Horohov, D. (1996). Evaluation of interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in dogs with generalized demodicosis [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 7(4), 213.

Lespine, A., Dupuy, J., Nagy, T., Krajcsi, P. & Alvinerie, M. (2006). Differences between ivermectin and moxidectin related to their affinities for multidrug resistance proteins (MRP1,2 and 3). *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 26 (s1), 1118-1119.

Lespine, A., Martin, S., Dupuy, J., Roulet, A., Pineau, T., Orlowski, S. & Alvinerie, M. (2007). Interaction of macrocyclic lactones with P-glicoprotein: structure-affinity relationship. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30, 84-94.

Lloyd, D. (2009a). Pyoderma in dogs and cats. In *Proceedings of the 23<sup>rd</sup> Annual Congress of the ESVD-ECVD, Bled, Slovenia, 17-19 September 2009*, pp.249-254.

Lloyd, D. (2009b). Antibacterial Therapy: Prevention and Control of Canine Pyoderma. In *Proceedings of the 23<sup>rd</sup> Annual Congress of the ESVD-ECVD, Bled, Slovenia, 17-19 September 2009*, pp.255-257.

Lopez, J. (2003). Piel y oídos. In L.E.F. Alvarez, J.R. Lopez, R.R.G. Fernández & J.J.R. Antón (Eds.), *Patología Médica Veterinária: Libro de texto para la docencia de la asignatura*. (pp. 57-100). León: Universidad; Santiago de Compostela: Universidad; Zaragoza: Universidad.

Lorente, C. (2007). Importancia de los patrones hitopatológicos cutâneos para el clínico. In *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference, Barcelona, Spain, 19-21 October 2007*.

Lourenço, A.M. (2005). Demodectose Canina: soluções actuais para um velho problema. In *XXIX Jornadas Médico-Veterinárias da AEFMV: Oncologia, Dermatologia e Oftalmologia em Pequenos Animais, Lisbon, Portugal, 15-17 April 2005*, pp.47-50.

Madeira de Carvalho, L.M. (2000). Colheita de material e diagnóstico laboratorial das ectoparasitoses dos pequenos animais. *Medicina Veterinária*, 52, 5-13.

Madeira de Carvalho, L.M., Pereira da Fonseca, I.M., Rosário, M.A.R., Soares, M.J.A., Gomes, L.M.N., Silva Meireles, J.A.F. & Fazendeiro, M.I. (2005). Dermatoses Parasitárias em Pequenos Animais: Casuística de 1999-2004 do Laboratório de Doenças Parasitárias da FMV. *XXIX Jornadas Médico-Veterinárias da AEFMV - Oncologia, Dermatologia e Oftalmologia em Pequenos Animais, Lisbon, Portugal, 15-17 April 2005*, pp.58-59.

Madeira de Carvalho, L.M. & Santos, C.A. (2006). Diagnóstico de Dermatoses Parasitárias em Animais de Companhia. *Veterinaria Técnica*, 3(9), 28-48.

Manoel, C.S. (2008) Como lidar com os principais agentes intoxicantes na rotina do atendimento emergencial de pequenos animais. In M. Santos & F. Fragata (Eds.), *Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em pequenos animais: Bases para o atendimento hospitalar*, (pp.491-588). São Paulo: Editora Roca.

Mathet, J. L., Bensignor, E. & Segault, P. (1996). La demodécie canine: actualités. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 172, 3/4, 149-165.

Mealey, K., Bentjen, S., Gay, J. & Cantor, G. (2001). Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene [abstract]. *Pharmacogenetics*, 11(8), 727-733.

Mealey, K. (2004). Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, 257-264.

- Mealey, K. (2006). Adverse drug reactions in herding-breed dogs: the role of P-glycoprotein. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 28, 23-33.
- Mealey, K. (2008a). Breed distribution of the ABCB1-1 $\Delta$  (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(6), 921-924.
- Mealey, K. (2008b). Canine ABCD1 and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Veterinary Parasitology*, 158, 215-222.
- Medleau, L. & Willemse, T. (1995). Efficacy of daily amitraz therapy for refractory, generalized demodicosis in dogs: two independent studies [abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31(3), 246-249.
- Medleau, L. & Hnilica, K. (2006). *Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic guide*. (2<sup>nd</sup> ed.). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Meireles, J.A.F.S. (1984). *Demodexose canina*. Relatório da Aula Teórico-Prática, Provas de Aptidão Pedagógica e capacidade Científica, Escola Superior de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- Merola, V., Khan, S. & Gwaltney-Brant, S. (2009). Ivermectin toxicosis in dogs: A retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 45, 106-111.
- Miller, W., Scott, D., Wellington, J. & Panic, R. (1993). Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(10), 1426-1429.
- Miller, W., Scott, D., Cayatte, S., Buerger, R. & Bagladi, M. (1995). Clinical efficacy of increased dosages of milbemycin oxime for treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(12), 1581-1584.
- Miller, W. (1995). Dermatological disorders. In J.D. Bonagura & R.W. Kirk (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. (12<sup>th</sup> ed.). (pp. 571-655). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Mozos, E., Pérez, J., Day, M. J., Lucena, R. & Ginel, P.J. (1999). Leishmaniosis and generalized demodicosis in three dogs: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Journal of Comparative Pathology*, 120, 257-268.
- Mueller, R. S. & Bettenay, S. V. (1999). A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35, 77-80.
- Mueller, R. (2004). Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology*, 15, 75-89.
- Mueller, R. & Stephan, B. (2007). Pradofloxacin in the treatment of canine deep pyoderma: a multicentred, blinded, randomized parallel trial. *Veterinary Dermatology*, 18, 144-151.



- Mueller, R., Meyer, D. & Bensignor, E. (2008). Treatment of canine generalized demodicosis with a “spot-on” formulation containing 10% moxidectin and 2,5% imidacloprid (Advocate<sup>®</sup>, Bayer). *Veterinary Dermatology*, 19(s1), 12-13.
- Mueller, R. (2008). Demodicosis – A frequent problem in dogs. In *Proceedings of the 33<sup>rd</sup> World Small Animal Veterinary Congress, Dublin, Ireland, 2008*, pp. 150-152.
- Murphy, M. (2000). Toxicologic Disorders. In J.D. Bonagura (Ed.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. (13<sup>th</sup> ed.). (pp. 206-242). Missouri: Saunders.
- Neff, M., Robertson, K., Wong, A., Safra, N., Broman, K., Slatkin, M., Mealey, K. & Pedersen, N. (2004). Breed distribution and history of canine *mdr1-1Δ*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(32), 11725-11730.
- Oliveira, A., Leitão, J., Grácio, A. & Fonseca, I. (2007). Formas curtas de *Demodex* no cão: primeira descrição em Portugal. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 102, 249-252.
- Ordeix, L., Bardagi, M., Scarampella, F., Ferrer, L. & Fondati, A. (2009). *Demodex injai* infestation and dorsal greasy skin and hair in eight wirehaired fox terrier dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(4), 267-272.
- Paradis, M. & Pagé, N. (1998). Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 9, 55-59.
- Paterson, T., Halliwell, R., Louw, M., Louw, J., Ball, G. & Fields, P. (2008). Treatment of canine generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate<sup>®</sup> (Bayer HealthCare AG) with ivermectin. *Veterinary Dermatology*, 19(s1), 13.
- Paul, A., Tranquilli, W. & Hutchens, D. (2000). Safety of moxidectin in avermectin-sensitive collies. *American Journal of Veterinary Research*, 61(5), 482-483.
- Pfister, K. (2006). Arthropod infestations in dogs and cats. In Schnieder, T. (Ed.), *Veterinary Parasitology*. (6<sup>th</sup> ed.). (pp. 1-39). Stuttgart, Germany: Parey.
- Pollet, R.A., Boeckh, A. & Cobb, R. (2009). Letargy following use of Promeris<sup>®</sup>Duo in dogs – Myths and facts. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 7(3), 64-68.
- Ramsey, I. (Ed.) (2008). *BSAVA Small Animal Formulary*. (6<sup>th</sup> edition). Gloucester, England: BSAVA.
- Renvier, C., Guillot, J. (2000). Adult-onset demodicosis in dogs: a retrospective study of 28 cases [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 11(s1), 49.
- Ristic, Z., Medleau, L., Paradis, M & White-Weithers, N. E. (1995). Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(10), 1308-1310.

- Robson, D. C., Burton, G. G., Bassett, R., Shipstone, M & Mueller, R. (2003). Eight cases of demodicosis caused by a long-bodied *Demodex* species (1997-2002) [abstract]. *Australian Veterinary Practitioner*, 33(2), 64-74.
- Rosenkratz, W.S. (2009) Shampoo Therapy. In J.D. Bonagura, & D.C. Twedt, (Eds.) (2009). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (14<sup>th</sup> ed.). (pp. 410-415). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Rosenthal, M. (2009). New option for treating canine demodectic mites. *Veterinary Forum*, 26(5).
- Saridomichelakis, M., Koutinas, A., Papadogiannakis, E., Papazachariadou, M., Liapi, M. & Trakas, D. (1999). Adult-onset demodicosis in two dogs due to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *Journal of Small Animal Practice*, 40(11), 529-532.
- Saridomichelakis, M., Koutinas, A., Farmaki, R., Leontides, L. & Kasabalis, D. (2007). Relative sensitivity of hair pluckings and exsudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 18(2), 138-141.
- Schaffer, D., Hsu, W. & Hopper, D. (1990). The effects of yohimbine and four other antagonists on amitraz-induced depression of shuttle avoidance responses in dogs. *Toxicology and applied pharmacology*, 104, 543-547.
- Schwassmann, M., Kunkle, G. A., Hepler, D. I. & Lewis D. T. (1997). Use of lufenuron for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 8(1), 11-18.
- Scott, D., Miller, W. & Griffin, C. (2001). *Muller & Kirk's: Small Animal Dermatology*. (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: Saunders.
- Shaw, S. E. & Foster, A. P. (2000). Treatment of canine adult-onset demodicosis. *Australian Veterinary Journal*, 79 (4), 243-244.
- Shipstone, M. (2000). Generalized demodicosis in dogs, clinical perspective. *Australian Veterinary Journal*, 79 (4), 240-242.
- Shoop, W., Mrozik, H. & Fisher, M. (1995). Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Veterinary Parasitology*, 59, 139-156.
- Silva, R.P.B. & Pachaly, J.R. (2008). *Tratamento da sarna demodécica canina pela doramectina, em doses calculadas por extrapolação alométrica interespecífica*. Dissertação de Mestrado em Ciência Animal. Umuarama-PR: Universidade Paranaense – UNIPAR.
- Snowden, N. J., Helyar, C., Platt, S. & Penderis, J. (2006). Clinical presentation and management of moxidectin toxicity in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 47, 620-624.
- Sousa, M., Gerardi, D., Diniz, P.P., Higa, A.C., Teshima, E., Ferreira, L., Tinucci-Costa, M., Camacho, A.A. & Carvalho, M. (2004). Uso da Moxidectina como terapia única na demodicose canina. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 26(1), 17-20.
- Tamura, Y., Kawamura, Y., Inoue, I. & Ishino, S. (2001). Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Veterinary Dermatology*, 12, 275-278.

Tani, K., Morimoto, M., Hayashi, T., Inokuma, H., Ohnishi, T., Hayashiya, S., Nomura, T., Une, S., Nakaichi, M. & Taura, Y. (2002). Evaluation of Cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells from dogs with canine demodicosis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64(69), 513-518.

Tarello, W. (2007). Remission of clinical signs of adult-onset generalized demodicosis after treatment for concurrent babesiosis and/or granulocytic ehrlichiosis in dogs. *Parasite*, 14(4), 339-341.

Tarpataki, N., Kadocsa, E. & Voros, K. (2004). New aspects of canine demodicosis and the possibility of treatment with selamectin [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 15(s1), 49.

Tater, K. & Patterson, A. (2008). Canine and feline demodicosis. *Veterinary Medicine*, 103(8), 444-461.

Toma, S., Colombo, S., Cornegliani, L., Persico, P., Galzerano, M., Gianino, M.M. & Noli, C. (2008). Efficacy and tolerability of once-daily cephalexin in canine superficial pyoderma: an open controlled study. *Journal of Small Animal Practice*, 49(8), 384-391.

Ueno, T. E. H., Aguiar, D. M., Pacheco, R. C., Richtzenhain, L. J., Ribeiro, M., Paes, A. C., Medig, J. & Labruna, M. B. (2009). *Ehrlichia canis* em cães atendidos em hospital veterinário de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 18(3), 57-61.

Verde, M. (2005). Canine demodicosis: treatment protocol. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 8-12 January 2005*, pp.299-300.

Wagner, R. & Wendleberger, U. (2000). Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. *Veterinary Parasitology*, 93, 149-158.

Waisglass, S. (2009). Demodicosis update – Some considerations to increase your success rate. In *Proceedings of the 81<sup>st</sup> Western Veterinary Conference, Las Vegas, USA, 15-19 February, 2009*.

Wall, R. & Shearer, D. (2001). *Veterinary Ectoparasites: Biology, Pathology & Control*. (2<sup>nd</sup> ed.) Iowa: Blackwell Science.

Yada, R.S., Oliveira, M.R. & Sartor, I.F. (1994). Incidência de *Dirofilaria immitis* na região de Botucatu-SP. In *XXIII Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária SBMV, Olinda, Brasil, 1994*.

Yas-Natan, E., Shamir, M., Kleinbart, S. & Aroch, I. (2003). Doramectin in a collie. *Veterinary Record*, 153, 718-720.

Yilmaz, H. & Yildizdas, D. (2003). Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management and preventive strategies. *Archives of Disease in Childhood*, 88(2), 130-134.

Zacché, E., Friesen, R., Bacchi, R. & Farias, M.R. (2009). Canine otodemodicosis due to *Demodex injai* mites – Case Report. In *Proceedings of the 34<sup>th</sup> World Small Animal Veterinary Congress WSAVA 2009, São Paulo, Brazil, July 2009*.